

Ursache, Diagnostik und Therapie des Gallensteinleidens bei Kindern

Judith Claudia Driedger



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2016

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2016

© 2016 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Ursache, Diagnostik und Therapie des Gallensteinleidens bei Kindern

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Judith Claudia Driedger geb. Weisbarth
aus Ludwigshafen am Rhein

Gießen 2016

Aus der Abteilung Kinderradiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen,
ehemaliger Leiter Prof. Dr. med. Gerhard Alzen

Gutachter: Prof. Dr. med. Gerhard Alzen

Gutachter: PD Dr. med. Michael Keymling

Tag der Disputation: 06.06.2016

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung.....	1
1.1. Anatomie und Physiologie der Gallenblase.....	2
1.2. Pathophysiologie der Gallenblase.....	3
1.3. Allgemeines zur Bildgebung.....	5
1.4. Standardtherapie bei Erwachsenen und Kindern.....	7
2. Material und Methoden.....	8
3. Ergebnisse.....	9
3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung.....	9
3.2. Symptomatik des Gallensteinleidens bei Kindern.....	10
3.3. Typische Auffälligkeiten im Labor.....	11
3.4. Radiologische Diagnostik.....	13
a. Erstdiagnostik.....	13
b. Weiterführende Diagnostik.....	14
3.5. Ursachen des Gallensteinleidens bei Kindern.....	18
a. Grunderkrankungen.....	18
b. Prädisponierende Medikamente.....	19
c. Frühgeburtlichkeit.....	20
3.6. Komplikationen und Begleiterkrankungen.....	21
3.7. Therapie.....	22
a. konservative Therapieoptionen.....	22
b. chirurgische Therapie.....	24
4. Diskussion.....	26
4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung.....	26
4.2. Symptomatik des Gallensteinleidens bei Kindern.....	27
4.3. Typische Auffälligkeiten im Labor.....	28
4.4. Radiologische Diagnostik.....	29
a. Erstdiagnostik.....	29
b. Weiterführende Diagnostik.....	31
4.5. Ursachen des Gallensteinleidens bei Kindern:.....	33

a. Vergleich zum Erwachsenen.....	33
b. Verursachende Erkrankungen.....	35
c. Prädisponierende Medikamente.....	41
d. Frühgeburtlichkeit.....	45
4.6. Komplikationen und Begleiterkrankungen.....	47
4.7. Therapie.....	49
a. konservative Therapieoptionen.....	49
b. chirurgische Intervention.....	52
5. Schlussfolgerungen.....	54
Anhang	
Zusammenfassung.....	57
Summary.....	58
Literaturverzeichnis.....	59
Abkürzungsverzeichnis.....	66
Abbildungsverzeichnis.....	69
Tabellenverzeichnis.....	70
Erklärung.....	71
Danksagungen.....	72

1. Einleitung

Im Erwachsenenalter gehört die Cholelithiasis zu den häufigen Erkrankungen unserer Gesellschaft. Laut Leitlinien sind 15 - 20% der Erwachsenen unserer Bevölkerung davon betroffen [Lammert, 2005; Völzke, 2005]. Als typisches Risikoprofil des Erwachsenen gelten übergewichtige Frauen mit einem Lebensalter über 40 Jahre, die hellhäutig und blond sind, bereits Kinder geboren haben und darüber hinaus eine positive Familienanamnese aufweisen. Doch wie ist die Situation bei Kindern? Seit Jahren beschäftigt sich die Literatur mit den wachsenden Zahlen an Kindern, die ebenfalls unter Gallensteinen leiden. Im Jahre 1959 lag die Prävalenz der Gallensteine bei Kindern unter 16 Jahren noch bei 0,15% [Glenn, 1959] und ist seitdem auf Prävalenzraten zwischen 1,9 - 4% angestiegen [Calabrese et al., 1971; Lobe, 2000, Shafer et al., 1983; Wesdorp, 2000]. Die Frage, wie das zustande kommt interessiert jedoch nicht nur Pädiater, sondern auch Kinderchirurgen und Gastroenterologen weltweit.

Lange wurde bei jungen Patienten mit Bauchschmerzen der Cholezystolithiasis kaum differenzialdiagnostische Bedeutung geschenkt. Was die Ursachen des Gallensteinleidens bei Kindern betrifft, wurden hauptsächlich hämolytische Erkrankungen, die meist zu bilirubinreichen Konkrementen in der Gallenblase führen, als ätiologische Quelle genannt, wobei andere Ursachen weitgehend ungeklärt blieben.

Welche verschiedenen Ursachen und Grunderkrankungen können die Bildung von Gallensteinen bei Kindern noch begünstigen? Der Schwerpunkt unserer Studie bestand darin, die untersuchten Kinder der Abteilung Kinderradiologie der Universitätsklinik Gießen mit Patienten anderer Studien und mit Erwachsenen zu vergleichen und dabei sowohl Gemeinsamkeiten als auch mögliche Unterschiede aufzuzeigen. Außerdem sollte sich die Studie mit folgenden Fragen auseinander setzen:

Wie sah die Alters- und Geschlechtsverteilung aus? Welche Unterschiede gab es bezüglich der beobachteten Symptome bei Neugeborenen, Kleinkindern und Jugendlichen?

Was waren die Ursachen des Gallensteinleidens bei Kindern; was waren typische laborchemische Auffälligkeiten und welche verschiedenen Komplikationen der Erkrankung bzw. welche weiteren Ausprägungen gab es?

Welche diagnostischen Möglichkeiten waren gegeben und wie stand es um die Sensitivität und Spezifität der unterschiedlichen bildgebenden Methoden?

Was waren die unterschiedlichen Therapiearten und welche Vor- und Nachteile hatten sie?

1.1. Anatomie und Physiologie der Gallenwege

Die Gallenblase ist ein unpaares Hohlorgan, welches sich intraperitoneal im rechten oberen Quadranten des Abdomens befindet. Die genaue Lokalisation stellt sich zwischen Lobus caudatus und Lobus quadratus auf der Unterseite der Leber dar. Durch diese Lage besteht nach dorsal ein direkter Bezug zum Duodenum und nach kaudal zur rechten Kolonflexur. Als birnenförmiges Bauchorgan beläuft sich ihre physiologische Größe beim Erwachsenen auf ungefähr 6 x 4 cm. Gliedern kann man ihren Aufbau in Fundus, Corpus und Collum. Letzterer mündet in den abführenden Ductus cysticus, welcher sich wiederum mit dem von der Leber kommenden Ductus hepaticus communis zum Ductus choledochus vereinigt und zusammen mit dem Ductus pancreaticus an der Papilla duodeni major in das Duodenum mündet.

Die Durchblutung der Gallenblase erfolgt arteriell durch die A. cystica, einem Ast der A. hepatica dextra und venös über die Vv. cysticae, welche in die V. portae abfließen. Dadurch, dass die Gallenblase mit Peritoneum überzogen ist, besteht ihre sensible Innervation aus dem N. phrenicus, welcher, aufgrund seines Verlaufes, auch für die gelegentlich vorkommende Schmerzempfindung in der rechten Schulter bei Gallenkolik verantwortlich ist. Die vegetative Innervation entspringt aus dem Plexus coeliacus.

Die Hauptfunktion der Gallenblase besteht darin, die in der Leber produzierte Galle zu speichern, einzudicken und bei Bedarf in den Darm abzugeben. Täglich werden 600 - 900 ml Lebergalle gallensäureabhängig oder -unabhängig von den Hepatozyten und den intrahepatischen Gallengangsepithelien gebildet. Diese fließt bei Bedarf direkt in das Duodenum ab oder wird bei kontrahiertem Sphinkter Oddi in die Gallenblase transportiert und dort durch aktive Absorption von NaCl und H₂O um 90% reduziert und als Blasengalle gespeichert.

Die Gallenflüssigkeit besteht zu 95% aus Wasser. Die weiteren Inhaltsstoffe setzen sich zusammen aus den Gallensalzen, Phospholipiden, Hydrogencarbonat, Gallenfarbstoffen, Cholesterin und Abbauprodukten des Fremdstoffmetabolismus. Die Gallensalze, welche zur Gruppe der Steroide gehören und aus Gallensäuren entstehen, sind der wichtigste Bestandteil der Galle. Sie helfen bei der Auflösung von Lipiden, indem sie

diese in winzige Fetttropfchen zerteilen und in Form von Mizellen für andere Enzyme (z.B. Lipasen des Pankreas) angreifbar machen. Doch nicht nur die Gallensalze mit ihrer bipolaren Struktur, sondern auch die Phospholipide sorgen dafür, dass das wasserunlösliche Cholesterin in der Galle nicht ausfällt.

Die Gallenfarbstoffe, das grüne Biliverdin und das daraus hervorgehende orange-rote Bilirubin, geben der Galle ihre charakteristische Farbe.

Der Vorrat an Gallensäuren im Organismus liegt ungefähr bei 2-4 g. Jedoch werden für die tägliche Fettverdauung ungefähr 20 g Gallensäuren benötigt. Dadurch, dass der Körper jedoch nur 0,2 - 0,6 g Gallensäuren pro Tag, nämlich den Anteil, der mit den Fäzes verloren geht, neu synthetisiert, unterliegen sie einem enterohepatischen Kreislauf. Hierbei werden 95% der Gallensäuren im Anschluss an die Fettverdauung über einen aktiven Transport ins Blut überführt, durch die Pfortader wieder in die Leber transportiert, von den Hepatozyten erneut aufgenommen und nach Glucuronidierung anschließend in die Gallenkanälchen sezerniert. Dieser Kreislauf wird je nach aufgenommener Fettmenge sechs bis zwölf Mal pro Tag durchlaufen.

Auch das in die Galle abgegebene unkonjugierte Bilirubin und das Cholesterin unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf. Bei den Bilirubinabbauprodukten werden jedoch nur ca. 20 % im Dickdarm und dem unterem Ileum rückresorbiert. Der Rest wird zu Urobilin und Sterkobilin abgebaut und gibt dem Stuhl seine charakteristische Farbe. Zusätzlich verlässt ein kleiner Teil als Urobilinogen über die Nieren den Körper. Überschüssiges Cholesterin kann im menschlichen Organismus nicht abgebaut werden, sodass es nur über die Galle in freier Form oder als Gallensalze abgegeben werden kann. Da sowohl die Galle als auch die Gallensalze jedoch zum Großteil im Ileum rückresorbiert werden, ist die Elimination des Cholesterins schwierig.

Die Sekretion der Galle wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Zum einen verursacht alleinig der Übertritt von Chymus in das Duodenum, dass die Gallensekretion in der Leber steigt und die Gallenblase kontrahiert wird. Dies geschieht über eine Kausalkette. Die bereits angedauten Nahrungsbestandteile wie Peptone, Aminosäuren und Fettsäuren führen zu einer Freisetzung von Cholecystokinin, welches die Kontraktion der Gallenblase auslöst.

Zudem wird die Absonderung der Lebergalle durch das Vorhandensein von Gallensäuren und Sekretin stimuliert. Die Gallenblasenkontraktion wird außerdem direkt durch den N. vagus und v.a. durch die Freisetzung von Cholezystokinin aus den

I-Zellen des Dünndarms, bei Vorhandensein von Fetten im Duodenum verursacht [Mössner et al., 2011].

1.2. Pathophysiologie der Gallensteine

Cholesterinsteine entstehen durch Übersättigung der Galle mit Cholesterin [Carey et al., 1992; Dowling et al., 2000]. Letzteres wird durch die Leber bei entsprechendem Überschuss in die Galle sezerniert. Dadurch, dass es durch die Gallensalze und Phospholipide nicht mehr in Lösung gehalten werden kann, fällt es in Form von Kristallen aus. Der Grund für diese Übersättigung an Cholesterin kann in einer verstärkten Aufnahme, vermehrten Cholesterinproduktion oder einer Hemmung der Cholesterinresterung durch Progesteron in der Schwangerschaft liegen [Völzke et al., 2005; Qin et al., 2005]. Jedoch kann auch eine verminderte Gallensalzreserve bei Malabsorption (chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Darmresektionen), der Abbau der Gallensalze beim Fasten oder der parenteralen Ernährung zu einem relativen Überschuss des Cholesterins führen [Grigorieva et al., 2007]. Zudem wurde bei Personen, die sich hauptsächlich von Gemüse ernähren ein Mangel an Phospholipiden als Ursache für Cholesterinsteine in Erwägung gezogen.

Pigmentsteine entstehen durch einen erhöhten Gehalt an unkonjugiertem Bilirubin, dessen Anteil normalerweise bei 1 - 2% liegt. Gründe für den Konzentrationsanstieg sind hämolytische Anämien [Leff et al., 2007], die den Konjugierungsprozess der Leber überfordern, verminderte Konjugierungsfähigkeit des Lebergewebes bei Infektion [Weisberg et al., 1984], Zirrhose [Fornari et al., 1990] oder Tumor, sowie nichtenzymatische und enzymatische Dekonjugation von bereits konjugiertem Bilirubin.

Die Pigmentsteine bestehen zu 50% aus Calciumbilirubin, wobei schwarze Pigmentsteine zusätzlich Calciumcarbonat und -phosphat und die braunen Stearat, Palmitat und Cholesterin enthalten. Während Cholesterinsteine und schwarze Pigmentsteine vor allem in steriler Galle entstehen, beschreiben Carey et al., 1992 die Formation brauner Pigmentsteine in infizierter Gallenflüssigkeit.

Doch auch die Gallenblase selbst kann für die Bildung von Gallensteinen verantwortlich sein, besonders wenn aufgrund von Cholezystokinin-Mangel der Kontraktionsstimulus wegfällt [Tierney et al., 1993]. Dies kann bei exokriner Pankreasinsuffizienz durch einen Mangel an intraluminalen Fettsäuren vorkommen. Aber auch bei Vagotomie oder Schwangerschaft ist die Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase vermindert und

durch die erhöhte Verweildauer der Galle können sich aus ausgefallten Kristallen leichter Steine ausbilden.

Außerdem fördern auch einige Medikamente die Bildung von Gallensteinen. Hierunter zählt unter anderem das Octreotid, welches ein langwirksames Somatostatinderivat darstellt. Durch die Hemmung der Cholezystokininfreisetzung führt es zu einer verminderten Gallenblasenmotilität und Gallestau [Creutzfeld 1987]. Mehr als 50% der Patienten welche Octreotid einnehmen entwickeln im Verlauf der Therapie Gallensteine, wobei diese meist asymptomatisch bleiben [Roti et al., 1990; Trendle et al., 1997]. Des Weiteren sind Antibiotika und allen voran das Ceftriaxon zu nennen. Dieses Drittgeneration Cephalosporin wird unmetabolisiert in die Galle sezerniert und erreicht dort hohe Konzentrationen [Lambou-Gianoukos, 2008]. Dies wiederum kann zur Gallensludgebildung sowie zur sogenannten Pseudolithiasis führen. Meist bleiben diese Art der Steine asymptomatisch und verschwinden nach Beendigung der Therapie [Bickford et al., 2005; Lopez et al., 1991]. Weitere gallensteinfördernde Medikamente sind die Thiazid-diuretika, welche die Cholesterinsättigung der Galle erhöhen und damit die Bildung von Gallensteinen verursachen können [Angelin, 1989]. In einer prospektiven Studie mit Frauen stieg das relative Risiko für die Notwendigkeit zu einer Cholezystektomie bei denen, die aktuell Thiazide einnahmen, um 57%. Bei Patienten, die diese in der Vergangenheit eingenommen hatten, konnte immerhin noch ein erhöhtes Risiko von 36% gefunden werden [Leitzmann et al., 2005].

Auch dem Cyclosporin A, das nach Transplantationen zur Immunsuppression eingesetzt wird und die Abstoßung des Spenderorgans verhindern soll, wird in der Literatur eine gallensteinfördernde Wirkung nachgesagt [Dowling et al., 2000; Klimek et al., 2009; Milas et al., 1996].

1.3: Allgemeines zur Bildgebung

Sonografie

Die transkutane B-mode Sonografie ist laut den Leitlinien der AWMF für Erwachsene die Methode der Wahl um Gallensteine zu diagnostizieren [Shea et al., 1994]. Voraussetzung ist eine standardisierte Untersuchung durch einen erfahrenen Arzt, welcher eine komplette Darstellung der Gallenblase in mehreren Schnittebenen vornimmt. Auch bei Kindern stellt die Sonografie den Goldstandard in der Diagnostik dar, was vor allem

aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität, der ubiquitären Verfügbarkeit, der geringen Invasivität sowie der fehlenden Strahlenexposition beruht [Haller et al., 1991].

Röntgenübersichtsaufnahme: Sie erfolgt bei Erwachsenen lediglich zum Nachweis oder Ausschluss von Verkalkungen bei cholesterinreichen Steinen, hat aber eine geringere Sensitivität als das CT. Die Röntgenübersichtsaufnahme wird bei Kindern aufgrund der mit ihr verbundenen Strahlenexposition bestenfalls zur Klärung der Röntgendichte von Konkrementen durchgeführt. Sie dient nicht als primäre diagnostische Methode [Dooki et al., 2013].

Computertomografie (CT)

Die Computertomografie wird bei Erwachsenen nur zum Ausschluss oder zum Nachweis verkalkter Steine durchgeführt [Shea et al., 1994] und ist hierzu das sensitivste Verfahren [Walters et al., 1992]. Unter dem Aspekt der Strahlenhygiene sieht die AWMF Leitlinie für die Diagnostik der Cholezystolithiasis im Kindesalter kein CT vor.

Magnetresonanztomografie (MRT) bzw. Magnetresonanztomografie-Cholangiopankreatikografie (MRCP)

Diese Methode wird bei Erwachsenen laut Leitlinien zur Abklärung einer Choledocholithiasis empfohlen wenn der sonografische Nachweis bzw. Ausschluss nicht zweifelsfrei gelingt. Der sonografische Nachweis von Steinen, einer Cholangitis und der Ikterus liefern die besten prädiktiven Hinweise auf das Vorliegen einer Choledocholithiasis [Abboud et al., 1996]. Die MRCP ist ein rein diagnostisches Verfahren und erlaubt im Gegensatz zur endoskopisch retrograden Cholangiografie (ERC) bzw. zur endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikografie (ERCP) keine therapeutische Intervention, weshalb letztere bei hochgradigem Verdacht auf Gallengangssteine bei Erwachsenen indiziert ist.

Bei Kindern besteht der Vorteil der MRCP darin, dass keine Röntgenstrahlung appliziert wird. Kritisch sehen Klimek et al. [Klimek et al 2009] die Notwendigkeit der Sedierung des Kindes für die Aufnahme und die dabei fehlende Interventionsmöglichkeit.

ERC/ERCP

Die Möglichkeit der sofortigen Intervention bei Gallengangssteinen ist ein Vorteil dieser Methode gegenüber der MRCP [Klimek et al 2009]. Allerdings sollte diese nur von erfahrenen Untersuchern und in entsprechenden Zentren durchgeführt werden. Die ERCP ist bei Kindern indiziert, wenn die obstruktive Symptomatik entweder vor oder nach der Cholezystektomie persistiert [Tannuri et al., 2012].

Sonografie mit Reizmahlzeit

Hierbei wird die Funktion der Gallenblase anhand einer Ultraschalluntersuchung im nüchternen Zustand und nach einer fetthaltigen Mahlzeit überprüft. Dieses Verfahren ist insbesondere von Wichtigkeit um die Kontraktilität der Gallenblase vor Durchführung einer oralen Litholyse sicher zu stellen [Pauletzki et al., 1994].

1.4. Standardtherapie bei Erwachsenen und Kindern

Bei Erwachsenen ist die laparoskopische Cholezystektomie laut Leitlinien der AWMF bei symptomatischen Gallensteinen die Therapie der Wahl. Dies liegt vor allem an dem hohen Rezidivrisiko von 50% bei erstmalig aufgetretenen Koliken [Vennemann et al., 2006] und dem Risiko eines komplizierten Verlaufes der Cholelithiasis von 1-3% pro Jahr [Attili et al., 1995; Friedman et al., 1989; McSherry et al., 1985]. Bei asymptomatischen Patienten besteht in der Regel keine Indikation zur Therapie, da das Risiko Symptome zu entwickeln in den ersten fünf Jahren lediglich 2-4% beträgt und sich anschließend sogar auf 1-2% verringert [Attili et al., 1995; Friedman et al., 1989; McSherry et al., 1985]. Auch die Komplikationsrate von 0,1-0,3% rechtfertigt laut Attili und Friedman das Risiko einer Operation bei fehlender Symptomatik nicht. Eine Ausnahme von dieser Regel stellen asymptomatische Patienten mit Porzellangallenblase dar, da diese in bis zu 20% mit einem Karzinom einhergehen können [Ashur et al., 1978].

Bei älteren Kindern ist laut aktueller Studienlage ebenfalls die laparoskopische Cholezystektomie der Goldstandard der Therapie bei symptomatischer Cholezystolithiasis [Agrons et al., 1996; Cofini et al., 2014; Dellacorte et al., 2008; Gowda et al., 2009; Holcomb et al., 1990]. Bei Säuglingen und kleinen Kindern ist jedoch ein abwartendes Procedere, aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit der spontanen Steinauflösung indiziert [Dellacorte et al., 2008; Escobar et al., 2004; Klimek et al., 2009]. Auch die Kinder mit asymptomatischem Steinleiden profitieren von klinischen Kontrollen und dem „watch and wait“ Prinzip, da die Komplikationsrate bei Ihnen sehr gering ist [Dellacorte et al., 2008; Gökce et al. 2014; Kumar et al., 2000]. Regelmäßige Ultraschallkontrollen werden dabei jedoch empfohlen [Miltenburg et al., 2000]. Eine weitere konservative Therapievariante ist die Gabe von Ursodesoxycholsäure bei Kindern. Laut Leitlinien ist dies bei Erwachsenen nur empfohlen, wenn ein hohes Operationsrisiko besteht [Petrone et al., 2001]. Die medikamentöse Therapie zeigt bei Erwachsenen akzeptable Er-

folge mit einer Steinfreiheit von bis zu 60% nach 6 Monaten [May et al., 1993]. Voraussetzung ist eine funktionsfähige Gallenblase und nicht röntgendichte Cholesterinsteinen in einer Größe von 5-10 mm [Paumgartner 1993]. Sind die Gallensteine bereits verkalkt und zunehmend verdichtet, nimmt die Erfolgsrate der Ursodesoxycholsäuretherapie ab [Walters et al., 1992]. Bei einem symptomatischen Steinrezidiv beim Erwachsenen unter konservativer Therapie sollte in der Regel eine Cholezystektomie erfolgen [Jannssen et al., 2001]. Bei Kindern stellt der Therapieversuch mit Ursodesoxycholsäure eine wichtige Option dar. Wobei dabei vor allem das Erreichen der Symptombefreiheit im Vordergrund steht, da eine Auflösung der Steine in einer Studie von Dellacorte et al. nur bei acht von 117 Patienten erfolgte. Auch Gamba et al. beschreiben eine hohe Wirksamkeit der Ursodesoxycholsäure was die Symptombefreiheit betrifft, bei geringer Rate an Steinauflösungen. Zudem kann die orale Litholyse bei Kindern zur Rezidivprophylaxe, bei hohem Operationsrisiko, sowie zur Prophylaxe bei total parenteraler Ernährung gegeben werden [Klimek et al., 2009; Simic et al., 2014].

2. Material und Methoden

Für die Erhebung der im Verlauf dargestellten Ergebnisse wurde folgendes Vorgehen angewendet. Zunächst wurden über das MEDOS-Betriebssystem der kinderradiologischen Abteilung der Universitätsklinik Gießen alle Fälle von Gallensteinen bei Kindern im Zeitraum zwischen dem 1.1.2003 und dem 31.12.2009 selektiert. Dabei wurden lediglich diejenigen Patienten in die Studie mit eingeschlossen, bei denen in der radiologischen Untersuchung Gallensteine aufgefallen waren, wohingegen diejenigen, bei denen alleinig Gallenblasensludge nachweisbar war, nicht aufgenommen wurden. Anschließend konnten anhand der Suchergebnisse die zugehörigen Patientenakten aus dem Archiv gesichtet werden. Diese dienten dann der Erfassung der somatischen Daten wie Alter und Geschlecht und der Analyse der darin erfassten Anamnese. Hieraus konnten dann die Daten für die Symptome, zusätzlich bestehende Grunderkrankungen und Familienanamnese extrahiert werden. Anhand des Arztbriefes wurde der Krankheitsverlauf mitsamt den Komplikationen, der auffälligen Laborwerte, der Anzahl der Steine und des angewandten Therapieverfahrens erfasst. Auch die zusätzlichen Risikofaktoren wie die Dauermedikation, Adipositas oder die Frühgeburtlichkeit konnten auf diese Wei-

se in Erfahrung gebracht werden. Zudem konnten anhand der im MEDOS-System aufgelisteten Untersuchungen die unterschiedlichen radiologischen Verfahren in der primären und weiterführenden Diagnostik abgeleitet werden.

Alle oben genannten Daten wurden nach vollständiger Anonymisierung ausgezählt, tabellarisch erfasst und miteinander in Beziehung gesetzt. Die normierten Werte beziehen sich entweder auf die Gesamtzahl der untersuchten Kinder oder auf entsprechend definierte Untergruppen.

Bei der Betrachtung der ermittelten Fälle wurde ein Hauptaugenmerk auf die Ursache der Gallensteinbildung gelegt, um häufige prädisponierende Grunderkrankungen zu detektieren und die Genese der Erkrankung im Kindesalter mit der der Erwachsenen zu vergleichen. Zudem wurden die Besonderheiten der Symptomatik und der Laborwerte herausgestellt, sowie häufige Komplikationen und Auffälligkeiten aufgezeigt. Zusätzlich sollte ein Blick auf mögliche prädisponierende Medikamenteneinnahme geworfen und die Altersverteilung beleuchtet werden. Außerdem konnte die angewandte radiologische Diagnostik begutachtet und sowohl die konservativen als auch die chirurgischen Therapiemethoden bei Gallensteinen im Kindesalter evaluiert werden.

Vor Einsicht der Patientendaten wurde ein Antrag bei der Ethikkommission (Antrag Nr. 118/09) gestellt, welche am 01.10.2009 dem Forschungsvorhaben zugestimmt hatte.

3. Ergebnisse

3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Die 144 in die Auswertung einbezogenen Patienten wurden in fünf Altersgruppen unterteilt. Es zeigte sich, dass zwei Altersgruppen besonders zahlreich vertreten waren. Die größte Gruppe bestand aus 41 Patienten (28,5%), die unter einem Jahr alt waren, gefolgt von den Elf- bis Fünfzehnjährigen. Diese Gruppe umfasste 40 Teenager und machte einen Anteil von 27,8% aus. 31 Patienten (21,5%) waren zwischen sechs und zehn Jahren alt. Die kleinste Gruppe stellten in unserer Studie Jugendliche zwischen 16 - 18 Jahren mit nur 9,7 % dar. Die Kleinkinder zwischen ein und fünf Jahren waren mit 12,5% vertreten (siehe Abbildung 1).

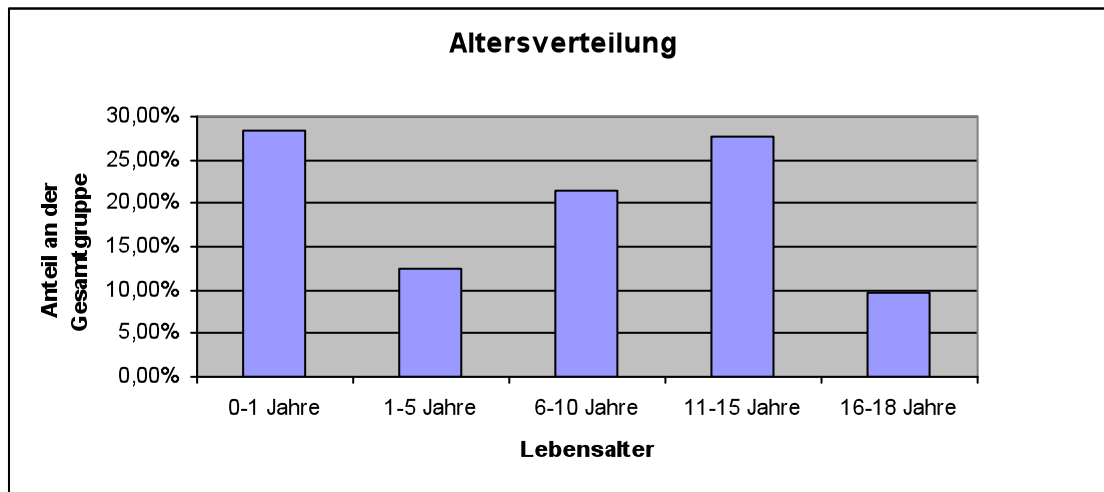


Abbildung 1: Altersverteilung der 144 in die Auswertung einbezogenen Patienten mit nachgewiesenen Gallensteinen

Die Geschlechtsverteilung der Patienten zeigte mit 79 Jungen (55%) und 65 Mädchen (45%) eine leichte Knabenwendigkeit.

3.2. Symptomatik

60 Kinder (41,7%) mit sonografisch nachgewiesenen Gallensteinen waren bis zum Zeitpunkt der Diagnose symptomlos. Alle asymptomatischen Gallensteinträger waren somit Zufallsbefunde, die bei Routinekontrollen aufgefallen waren. Hierbei handelt es sich um Kinder die aufgrund ihrer Grunderkrankung regelmäßig in der Kinderradiologie sonografiert wurden und dabei zuvor keine Gallensteine aufgewiesen hatten. Keiner dieser Patienten war zuvor aufgrund typischer Beschwerden vorstellig geworden.

84 Patienten (58,3%) wiesen allerdings Symptome auf. Am häufigsten äußerte sich die Cholezystolithiasis durch unspezifische Bauchschmerzen. Als zweithäufigstes, ebenfalls unspezifisches Symptom war Erbrechen der Untersuchungsanlass. Bei den Säuglingen dominierten zusätzliche unspezifische Symptome wie motorische Unruhe und Trinkschwäche. Erst bei Teenagern und Jugendlichen ließen sich verstärkt die typischen kolikartigen Schmerzen nachweisen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Häufigkeit der klinisch beobachteten Symptome bei den 84 symptomatischen Patienten (Mehrfachnennung möglich).

<i>Beschriebenes Symptom</i>	<i>Häufigkeit des Symptoms (Mehrfachnennung möglich)</i>
Unspezifische Bauchschmerzen	52
Erbrechen	22
Kolikartige Schmerzen	19
Ikterus	16
Durchfall	10
Trinkschwäche	7
Übelkeit	6
Meteorismus	5
Akutes Abdomen	3

3.3. Typische Auffälligkeiten im Labor

Alle symptomatischen Patienten wiesen laborchemische Veränderungen auf. Besonders häufig war dabei die Erhöhung der Transaminasen, welche bei 56 der 84 symptomatischen Patienten gefunden wurde. Doch auch die Cholestaseparameter wie γ GT und Bilirubin waren jeweils bei 40 Patienten im Blut über der Norm. Die Alkalische Phosphatase zeigte sich ebenso bei 32 Kindern erhöht. Eine Erhöhung des LDHs war hingegen nur bei 16 Patienten zu finden. Die Gallensäuren zeigten sich bei 26 Kindern erhöht. Weniger oft waren die Pankreasenzyme (Lipase bei 13 und Amylase bei 12) und die Serumlipide bei 7 Patienten über die Norm erhöht. Die detaillierte Auflistung zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Pathologisch erhöhte Laborparameter bei den 84 symptomatischen Patienten (Mehrfachnennung möglich).

Laborparameter	Häufigkeit (Mehrfachnennung möglich)
Transaminasen	56
Bilirubin	40
YGT	40
Alkalische Phosphatase	32
Gallensäuren	26
LDH	16
Lipase	13
Amylase	12
Triglyceride	7
Cholesterin	3

Bei den 60 klinisch asymptomatischen Patienten mit Cholezystolithiasis fanden sich lediglich bei 25 Kindern unauffällige Laborwerte. Des Weiteren ließ sich trotz fehlender Symptome bei 13 Patienten eine Erhöhung der Transaminasen, bei neun eine yGT-Erhöhung, in sechs Fällen eine Bilirubinerhöhung und in fünf Fällen erhöhte Gallensäuren nachweisen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Pathologisch erhöhte Laborparameter bei den 60 asymptomatischen Patienten. Mehrfachnennungen waren nicht vorhanden.

Laborwerte	Häufigkeit
Unauffällige Laborwerte	27
Transaminasen erhöht	13
yGT erhöht	9
Bilirubin erhöht	6
Gallensäuren erhöht	5

3.4. Radiologische Diagnostik

a. Erstdiagnostik

Wie in Abbildung 2 dargestellt, wurde in fast allen Fällen die Diagnose mittels einer Ultraschalluntersuchung des Abdomens gestellt. Bei diesen 139 Patienten war entweder im Rahmen ihrer Grunderkrankung oder aufgrund von Symptomen eine Abdomensonografie durchgeführt worden, bei der Konkreme in der Gallenblase nachgewiesen wurden. In 26 Fällen war die Sonografie notfallmäßig erfolgt. Bei vier Kindern waren die Konkreme erstmals in einer Routine-CT aus anderer Indikation und bei einem Patienten durch eine MRT-Untersuchung aufgefallen.

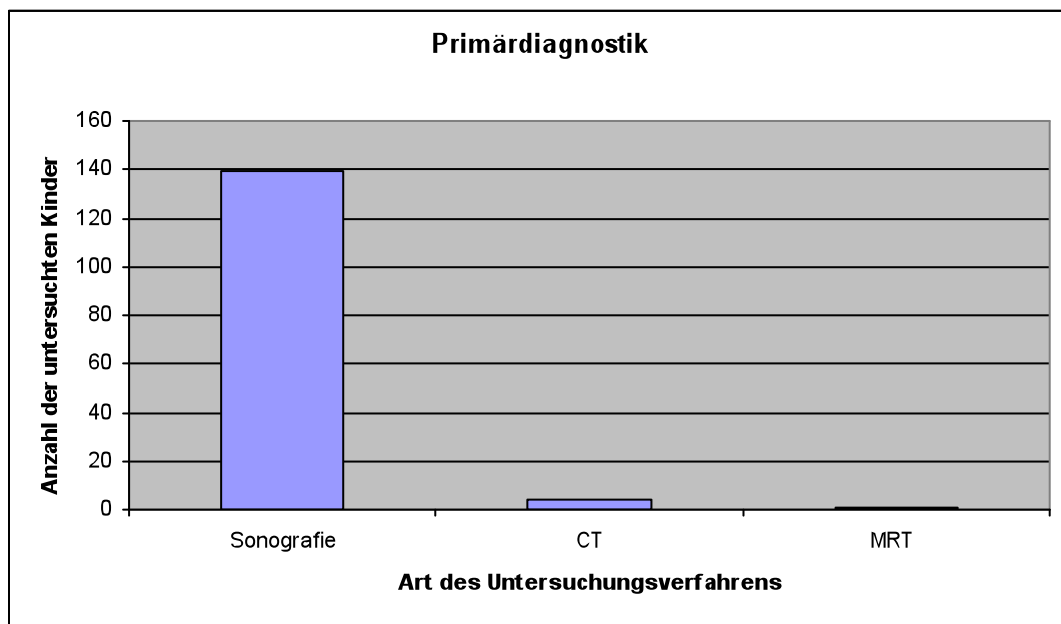


Abbildung 2: Radiologische Primärdiagnostik bei den 144 Patienten mit Cholezystolithiasis

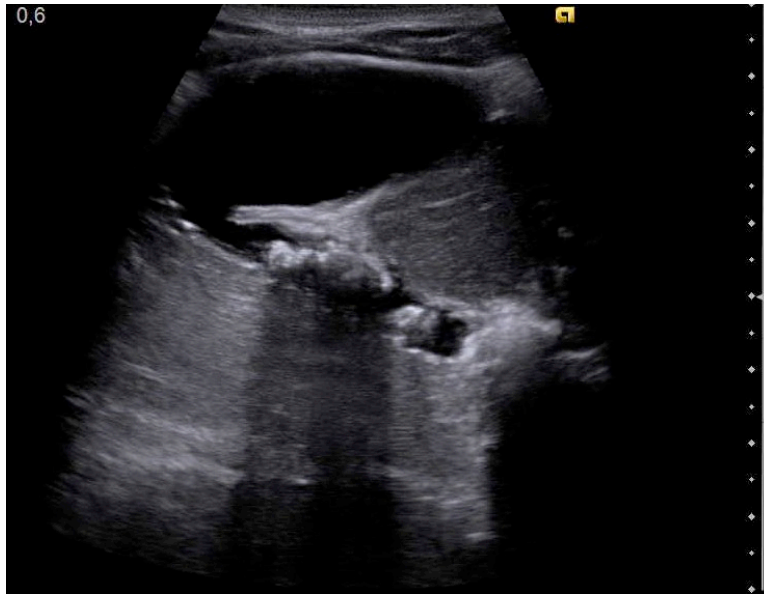


Abbildung 3: Typisches Sonografiebild mehrerer Gallenblasensteine mit ausgeprägtem Schallschatten.

b. Weiterführende Diagnostik

Aufgrund von Komplikationen oder als Ergänzung zu der Primärdiagnostik wurde insgesamt bei 59 Patienten eine weiterführende bildgebende Diagnostik durchgeführt (siehe Abbildung 7). Hiervon erhielten sechs Kinder eine MRCP (4,2%).

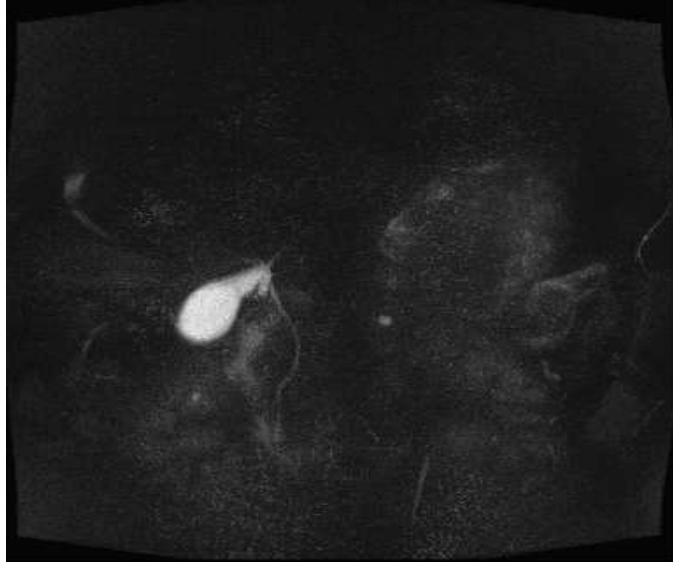


Abbildung 4: MRCP-Aufnahme, die bei einem der Kinder durchgeführt wurde.

Bei sieben der in die Studie einbezogenen Kinder wurde eine ERCP aufgrund von nachgewiesener Cholestase und Choledocholithiasis durchgeführt und diese dadurch behoben.

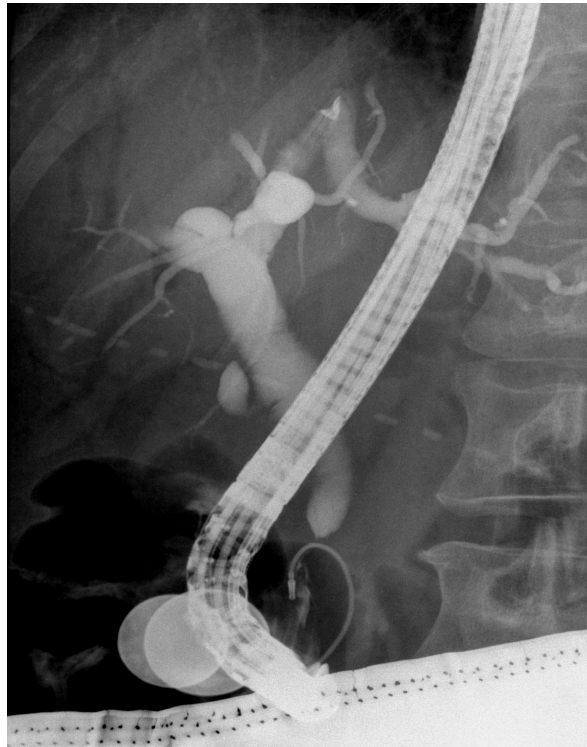


Abbildung 5: Durchleuchtungsaufnahme während einer ERCP mit Nachweis eines aufgestauten Gallengangsystems.

Zudem wurde zum Nachweis der Kontraktilität der Gallenblase bei insgesamt 16 der 144 Patienten eine Funktionssonografie durchgeführt. Bei 11 Patienten zeigte sich die Gallenblase im Anschluss an die Reizmahlzeit entleert, wohingegen dies bei fünf Kindern nicht der Fall war und somit von einer Galleabflussstörung ausgegangen werden musste.

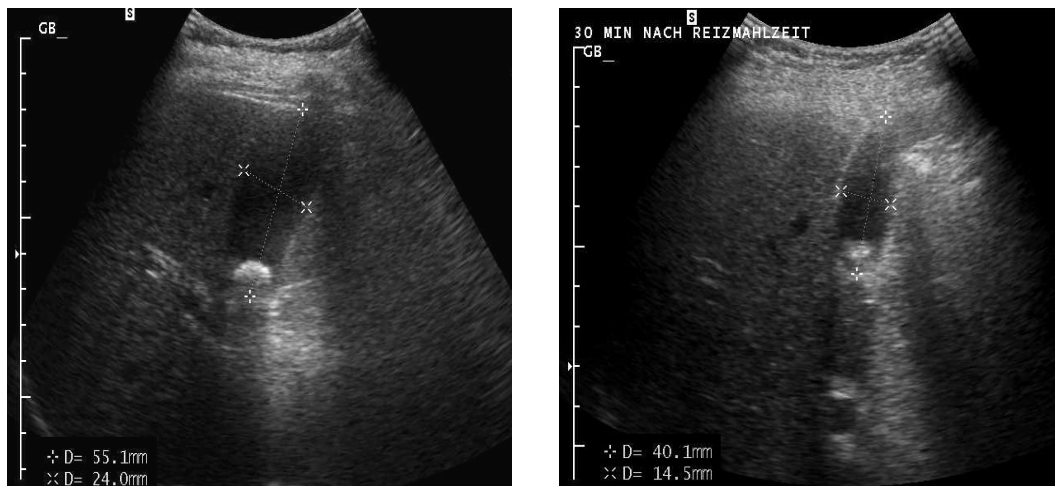


Abbildung 6: Funktionssonografie; links Nüchternaufnahme, rechts teilentleerte Gallenblase nach Reizmahlzeit.

Eine weitere Untersuchungsmethode stellt die konventionelle Röntgenuntersuchung des Abdomens dar, mittels derer die Konkreme auf Röntgendichte untersucht werden können. In unserer Studie wurde dies bei 30 Kindern durchgeführt. Hierbei ließen sich bei neun Patienten röntgendichte Konkreme und bei 21 Betroffenen keine röntgendichten Konkreme nachweisen.

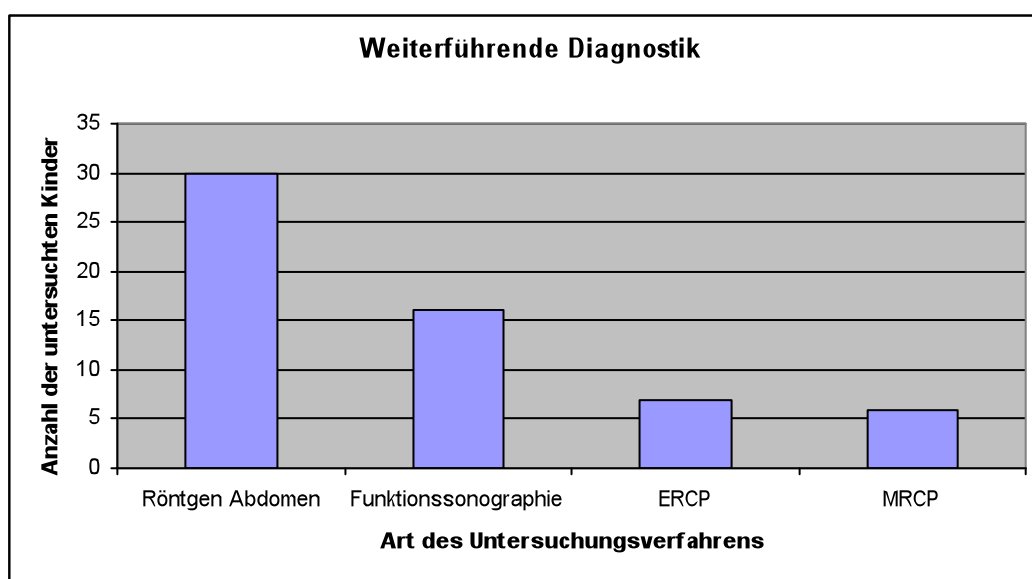


Abbildung 7: Durchgeführte weiterführende Diagnostik bei den 59 Kindern.

3.5. Ursachen des Gallensteinleidens

a. Grunderkrankung

Es ließ sich eine große Bandbreite an potentiell prädisponierenden Grunderkrankungen finden. Am häufigsten, bei 25% der Patienten, konnte keine Grunderkrankung als begünstigender Risikofaktor gefunden werden. Deshalb musste davon ausgegangen werden, dass die Gallensteine idiopathisch aufgetreten waren.

Die zweithäufigste Gruppe waren Kinder mit Stoffwechselerkrankungen, wobei mehr als die Hälfte dieser Patienten unter Mukoviszidose litten. 18 Kinder und Jugendliche hatten einen Herzfehler oder waren am Herzen operiert worden. Kinder, die eine maligne Grunderkrankung aufwiesen, waren mit 17 Fällen vertreten, gefolgt von 15 Kindern, die eine Organtransplantation hinter sich hatten.

Als weitere weniger häufige Ursachen ließen sich noch die Adipositas bei 13 Kindern, hämolytische Erkrankungen bei 10 und Funktionsstörungen der Leber sowie das Down-Syndrom finden. Zusätzlich wurden auch diejenigen Kinder erfasst, bei denen eine positive Familienanamnese dokumentiert wurde. Dies war bei neun der untersuchten Patienten der Fall, was einem Anteil von 6,3% der Gesamtgruppe entsprach. Da nicht bei jedem Kind eine Familienanamnese dokumentiert wurde, war eine höhere tatsächliche Anzahl zu vermuten. Von den neun dokumentierten Fällen wiesen fünf Kinder keine weiteren Risikofaktoren auf, drei waren zusätzlich adipös und bei einem Patient lag zusätzlich eine Zöliakie vor (Tabelle 4).

Tabelle 4: Prädisponierende Erkrankungen, die möglicherweise zu dem Gallensteinleiden bei den 144 ausgewerteten Patienten geführt hatten.

Ursache des Gallensteinleidens	Häufigkeit
Idiopathisch	36
Stoffwechselerkrankungen	21
CF	14
Zöliakie	2
Argininbernsteinsäure-Erkrankung	2
C1-Esteraseinhibitormangel	1
Mukopolipidose 2	1
M. Meulengracht	1
Herzfehler	18
Maligne Erkrankungen	17
Lymphom/Leukämie	13
Solider Tumor	4
Z.n. Transplantation	15
HTX	9
Knochenmark-Tx	6
Adipositas	13
Hämolytische Erkrankungen	10
Sphärozytose	5
Thalassämie und andere	5
Lebererkrankungen	8
Down Syndrom	6

b. Prädisponierende Medikamente

Nicht nur prädisponierende Grunderkrankungen müssen als Risiko für die Bildung von Gallensteinen angesehen werden, sondern auch die aufgrund dessen verabreichten Medikamente können eine entscheidende Rolle spielen. Alle 15 Kinder, die organ- oder knochenmarkstransplantiert waren, hatten zum Zeitpunkt ihrer Gallensteinerkrankung Immunsuppressiva wie Azathioprin, Tacrolimus, Rituximab, Everolimus oder Ciclosporin A eingenommen.

Neben den Patienten unter Immunsuppressiva fielen vor allem Kinder auf, die zum Zeitpunkt der Gallensteindiagnose Antibiotika verabreicht bekamen. Von den 15 Betroffenen hatten sieben Cephalosporine, fünf Penicilline, zwei Fluorchinolone und ein Kind ein Tetrazyklin eingenommen.

Als weitere Gruppe sind 14 Kinder zu nennen, die eine Chemotherapie erhalten haben. Diese hatten unterschiedliche Zytostatika im Rahmen ihrer Krebstherapie erhalten und unter dieser Therapie Gallensteine entwickelt.

Acht Kinder hatten im Anschluss an ihre Herzoperation bzw. Herztransplantation über einen längeren Zeitraum eine diuretische Therapie mit Furosemid erhalten. Des Weiteren waren 23 Kinder mit Cortison behandelt worden. Dies erfolgte entweder systemisch im Rahmen der Immunsuppression oder inhalativ bei Mukoviszidose d.h. sie hatten bereits alleine aufgrund ihrer Grunderkrankungen ein erhöhtes Risiko an Gallensteinen zu erkranken (Tabelle 5).

Tabelle 5: Häufigkeit der mit Cholelithiasis prädisponierenden Medikamenten behandelten Patienten.

Prädisponierende Medikamente	Anzahl der behandelten Kinder
Glukokortikoide	23
Antibiotika	15
Cephalosporin	7
Penicilline	5
Fluorchinolon	2
Tetrazyklin	1
Immunsuppressiva	15
Chemotherapeutika	14

c. Frühgeburtlichkeit

Es fanden sich 24 Frühgeborene und ehemals Frühgeborene, die 40% der jünger als fünf Jahre alten Kinder ausmachten. Von diesen waren neun vor Ende der 30. SSW und 15 zwischen der 30.-36. SSW geboren.

Die Unreife zum Zeitpunkt der Geburt ging gehäuft mit unterschiedlichen Komplikationen einher. Bei fünf Kindern trat ein Volvulus des Darms oder eine nekrotisierende Enterokolitis auf, vier der Kinder mussten im Verlauf parenteral ernährt werden, drei wurden einer Darmteilresektion unterzogen. Von diesen entwickelte ein Patient postoperativ ein Kurzdarmsyndrom und ein Säugling erkrankte an einer Sepsis.

3.6. Komplikationen und Begleitreaktionen

Nicht nur bei Erwachsenen sondern auch bei Kindern ist mit Komplikationen und Begleiterkrankungen der Cholezystolithiasis zu rechnen. Bei 32 unserer Patienten mussten wir insgesamt 83 zum Teil sehr unterschiedliche Komplikationen registrieren. Bei der Hälfte der Patienten kam es zu einer begleitenden Choledocholithiasis (16 Fälle) und bei 15 Kindern war eine Erweiterung des Ductus cysticus nachweisbar. In 14 Fällen konnte eine Cholestase festgestellt werden. Als Komplikationen waren ein entzündliches Geschehen wie eine Pankreatitis in 11 Fällen, eine Cholezystitis in 10 und eine Cholangitis in sechs Fällen zu beobachten. Sieben Kinder zeigten eine Papillenstenose. Seltener war hingegen eine begleitende Aszitesbildung bei 3 Patienten und in einem Fall die Entstehung einer Porzellangallenblase (siehe Abbildung 8).

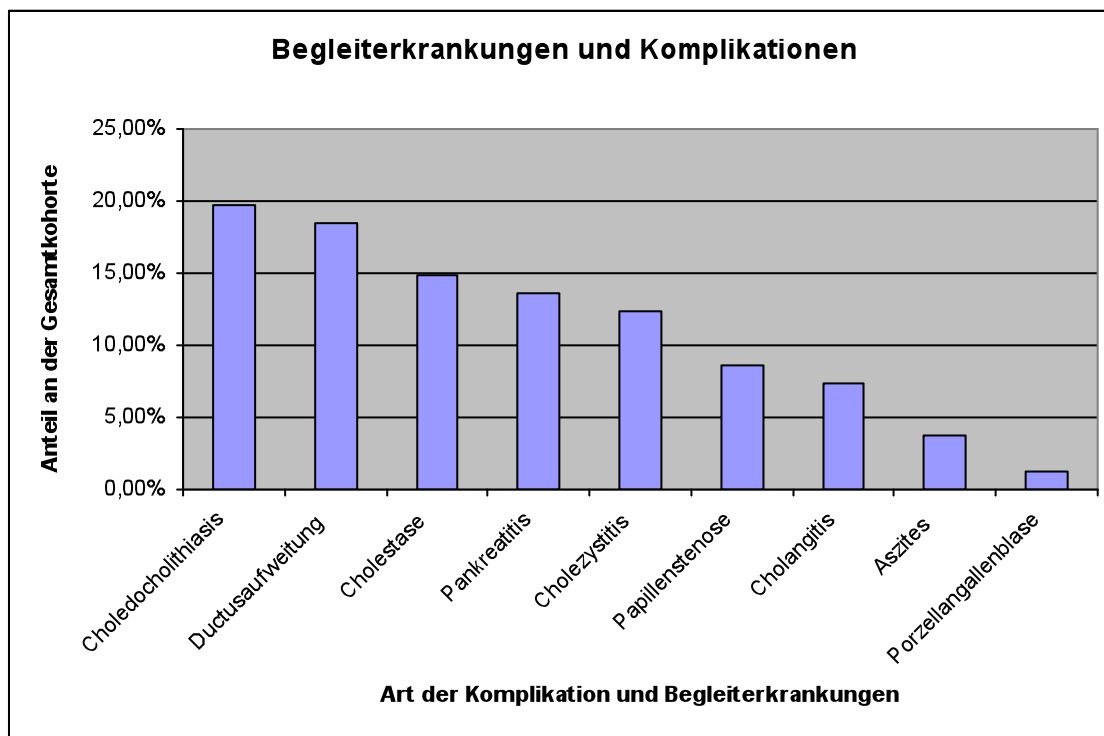


Abbildung 8: Komplikationen und Begleiterkrankungen bei den 144 Patienten mit Cholelithiasis.

Es ließ sich ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Steine und der Häufigkeit der Komplikationen und Begleiterkrankungen nachweisen. Von den 32 Patienten, bei denen es zu Komplikationen und Begleiterkrankungen im Rahmen der Cholezystolithiasis

gekommen war, wiesen 10 ein solitäres Konkrement auf, bei 17 zeigten sich zwei bis vier Steine und bei fünf Kindern lagen fünf oder mehr Konkreme nte vor (Tabelle 6). Da sich jedoch bei den 144 Untersuchten nur zehn Kinder mit fünf oder mehr Gallensteinen präsentierten, lag bei dieser Gruppe der Anteil an Komplikationen und Begleiterkrankungen mit 50% am höchsten.

Tabelle 6: Häufigkeit der aufgetretenen Komplikationen in Abhängigkeit von der Anzahl der nachgewiesenen Konkreme nte (n=144).

Anzahl der nachgewiesenen Konkreme nte	Betroffene Patienten	Komplikationen und Begleitreaktionen im Verlauf
1	57	10 (17,5%)
2 - 4	77	17 (22%)
≥5	10	5 (50%)

3.7. Therapie

a. Konservatives Vorgehen

Bei 117 (81,3%) der 144 Kinder mit Cholezystolithiasis erfolgte zunächst ein konservatives Vorgehen.

Hierunter wurden auch die 42 Patienten subsumiert, die nach primärer Diagnosestellung im Verlauf nicht zu den empfohlenen regelmäßigen klinischen Kontrollen erschienen sind. Es musste davon ausgegangen werden, dass eine weitere klinische Betreuung und Therapie in auswärtigen Kliniken eher nicht erfolgte. Aufgrund fehlender Daten war eine exaktere Auswertung leider nicht möglich.

Bei 33 Patienten wurden als alleinige Maßnahme in regelmäßigen Abständen von meistens drei Monaten sowohl klinische als auch sonografische Verlaufsuntersuchungen durchgeführt. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von ein bis fünf Jahren konnte dabei keine Veränderung an dem initial erhobenen Befund verzeichnet werden.

Weitere 11 Patienten zeigten im Verlauf ohne zusätzlich Einnahme von Medikamenten eine spontane Auflösung der Konkreme. Davon waren fünf Kinder jünger als ein Jahr.

Bei den verbliebenen 45 Kindern wurde ein Therapieversuch mit Ursodesoxycholsäure durchgeführt. Darunter konnte bei 13 Kindern eine völlige Auflösung der Konkreme und eine dauerhafte Steinfreiheit erreicht werden. Bei 15 Patienten kam es zum Rezidiv der Symptomatik in Form von Koliken oder Bauchschmerzen unter der Therapie. Sieben dieser 15 Kinder musste schließlich im weiteren Verlauf cholezystektomiert werden. Bei einem Kind kam es zum Exitus letalis aufgrund seiner Grunderkrankung, während es noch unter Ursofalktherapie stand. Die übrigen 16 Patienten waren zwar unter Therapie nicht steinfrei, aber auch nicht wieder symptomatisch geworden, sodass ihnen über den Beobachtungszeitraum hinaus empfohlen wurde, sich regelmäßig weiter zu sonografischen Kontrollen vorzustellen (siehe Abbildung 9).

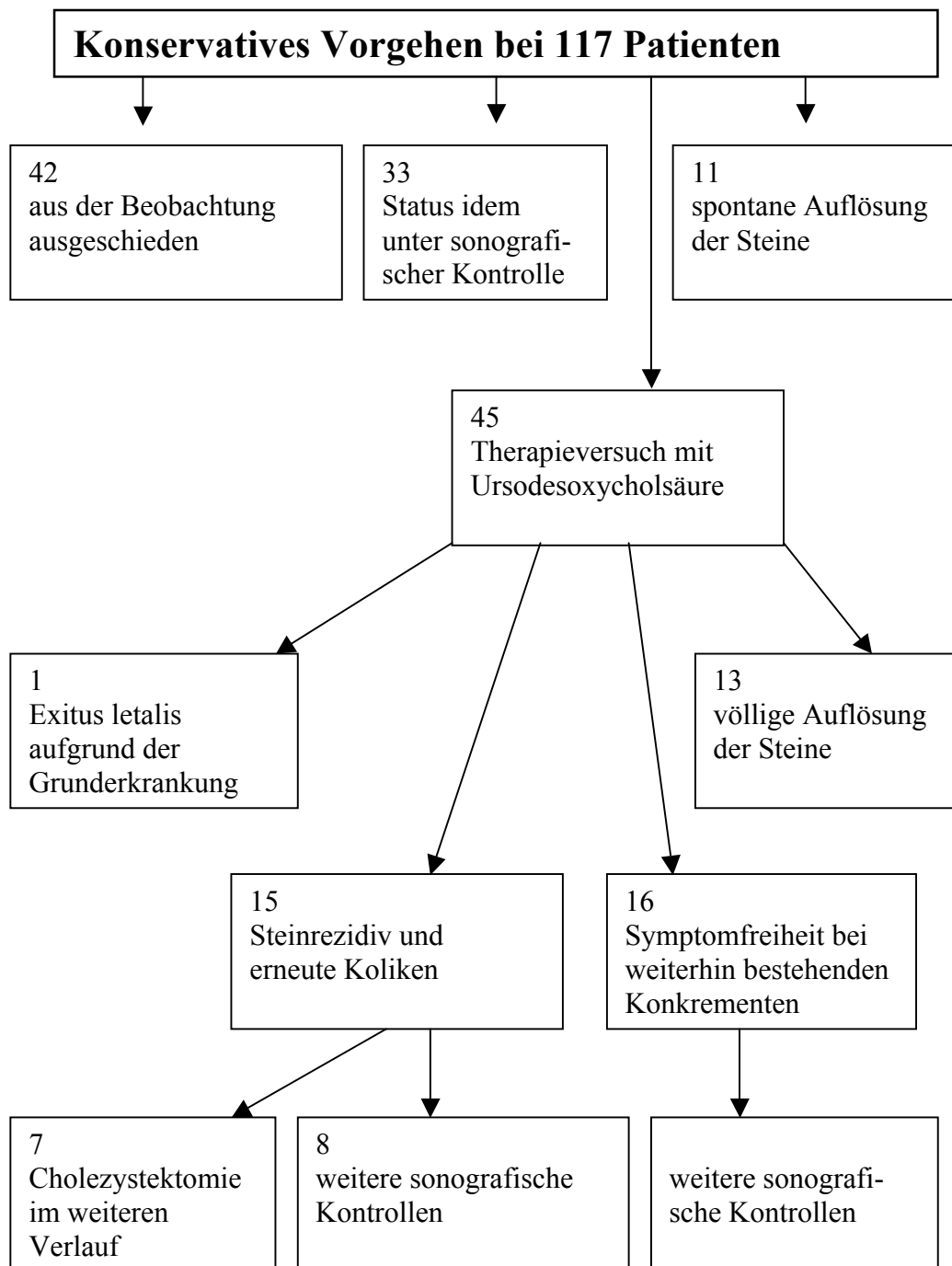


Abbildung 9: Flussdiagramm zur Veranschaulichung des konservativen Vorgehens

b. Chirurgische Intervention

Insgesamt 27 der 144 Patienten mussten im Verlauf cholezystektomiert werden. Davon wurden 25 laparoskopische und zwei offene Cholezystektomien durchge-

führt. Zu den Laparotomien kam es, da in einem Fall eine alte Operationsnarbe revidiert wurde und bei dem anderen Patienten bei Sphärozytose gleichzeitig eine Splenektomie durchgeführt wurde. Die Ursachen des Gallensteinleidens, welche zur Operation führten, erwiesen sich auch hier multifaktoriell.

Zehn der 27 cholezystektomierten Kinder hatten aufgrund ihrer Adipositas Gallensteine entwickelt und waren zum Operationszeitpunkt in einem Alter zwischen 10 und 15 Jahren. In zwei Fällen war die Operation erst nach einer radikalen Gewichtsabnahme erfolgt. Bei fünf Patienten handelte es sich um ein idiopathisches Gallensteinleiden. Weitere drei Kinder waren an einem Malignom erkrankt und drei hatten eine hämolytische Anämie, bei denen das Gallensteinleiden als Komplikation ihrer Grunderkrankung angesehen werden musste.

Bei zwei Patienten war eine zystische Fibrose ursächlich für die Gallenkonkremente. Je ein Kind war herztransplantiert, litt unter Trisomie 21, hatte eine positive Familienanamnese und ein weiteres war ein ehemaliges Frühgeborenes.

In vier Fällen (14,8%) kam es zu Komplikationen im Rahmen der Cholezystektomie. Diese waren in einem Fall ein Nahtserom der Bauchdecke, eine anhaltende symptomatische Choledocholithiasis, eine gallige Peritonitis und eine Pankreatitis. Bei den restlichen 23 Patienten war ein komplikationsloser Ablauf mit anschließender Symptomfreiheit zu verzeichnen (siehe Abbildung 10).

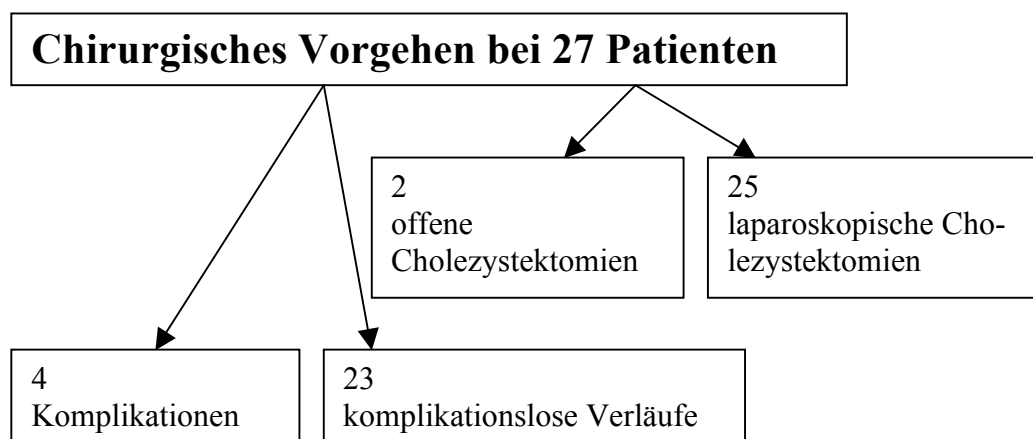


Abbildung 10: Flussdiagramm der chirurgischen Therapie

4. Diskussion

4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei der Betrachtung der Altersverteilung der ausgewerteten Patienten (siehe Abbildung 1) war folgendes Ergebnis überraschend. Zum einen stellten die Säuglinge die größte Gruppe der Kinder mit Gallensteinen dar. Zum anderen waren die Jugendlichen zwischen 16- und 18 Jahren die kleinste Gruppe. Besonders die Tatsache, dass die fast erwachsenen Jugendlichen so einen geringen Anteil in unserem Patientengut hatten, steht im Gegensatz zu den Aussagen von Schmöger et al., die 1965 als größte Gruppe die Kinder über zehn Jahren detektierten. Diese machten in ihrer Studie 200 von 353 ausgewerteten Kindern aus. Völzke et al. definierten 2005 für die Erwachsenen, dass die Prävalenz des Gallensteinleidens mit zunehmendem Alter ansteigt. Für die von uns untersuchten Kinder schien dies nicht zuzutreffen. Bezüglich der Altersverteilung unserer Patienten ist jedoch zu berücksichtigen, dass an einer Klinik immer ein mehr oder weniger selektioniertes Patientenspektrum erwartet werden muss, das sich nach den von ihr angebotenen klinischen Schwerpunkten richtet. Darüber hinaus muss davon ausgegangen werden, dass Jugendliche bereits mehrheitlich ambulant von Allgemeinmedizern betreut werden und dementsprechend auch bei der Diagnose einer typischen Erkrankung des Erwachsenenalters in keine Kinderklinik sondern vielmehr in eine Allgemeinchirurgie überwiesen werden.

Bezüglich der Geschlechtsverteilung war eine leichte Knabenwendigkeit (55%) nachweisbar. Dieses Resultat zeigten auch die Auswertungen von Ruibal et al., 2001, dessen Studie 49% Mädchen und 51% Jungen umfasste.

Hierbei wurde deutlich, dass bei Kindern die Dominanz des weiblichen Geschlechts, wie sie bei Erwachsenen vorliegt noch nicht vorhanden ist. Klimek et al, 2009 beschreiben für diese ein Verhältnis von weiblich zu männlich von ca. 2:1. Die Prävalenz des Gallensteinleidens steigt bei der Frau bereits ab dem 20. Lebensjahr, wohingegen beim Mann erst ab dem 50. Lebensjahr mit einer Zunahme der Erkrankungshäufigkeit zu rechnen ist. Dies zeigte sich schon bei Nilsson et al., der bei seinen 90 untersuchten Kindern herausfand, dass sich die Unterschiede in der Prävalenz ab der Pubertät manifestieren. Den Grund dafür sieht er in dem hormonellen Einfluss des Östrogens als Risikofaktor für Gallensteine, welcher erst ab der Pubertät relevant wird. Pathophysiologisch wird zum Einen die hemmende Wirkung der weiblichen Geschlechtshormone auf

die Kontraktilität der Gallenblase für diese Unterschiede verantwortlich gemacht [Tierney et al., 1993]. Zum Anderen wird durch die Östrogene die Veresterung des Cholesterins in der Galle verhindert wodurch diese leichter übersättigt wird und Cholesterinkristalle ausfallen können [Khan et al., 2007; Novacek et al., 2006]. Auch Kumar et al., 2000 erkannten, dass bei Erwachsenen in der Pathogenese hormonelle Ursachen dominieren. Auch Khan et al., 2007 und Novacek 2006 beschreiben in ihren Studien, dass endogene und exogene Östrogene den Gallefluss reduzieren und die Fettzusammensetzung der Galle verändern können.

Doch nicht nur die Einnahme weiblicher Geschlechtshormone sondern auch der Anstieg der Östrogene und des Progesterons in einer Schwangerschaft kann die oben genannten Effekte noch verstärken [de Bari et al., 2014]. In einer weiteren Studie begannen bei 10,2% der Patienten die Beschwerden 4 - 6 Wochen nach der Geburt [Wong et al., 2013], wohingegen bei Frauen, welche keine Kinder geboren hatten kein Unterschied zu Männern gefunden werden konnte.

4.2. Symptomatik

Bei unseren Patienten zeigten sich mehr Kinder mit symptomatischen Gallensteinen (58,3%) als mit asymptomatischen (41,7%). Generell finden sich bezüglich der Symptomatik keine einheitlichen Zahlen in der Literatur, wobei die Spanne der asymptomatischen Patienten von 5,6% [Gowda et al., 2009] bis 40% [Cozcolluela et al., 2007] reicht. Identisch ist jedoch, dass sich bei Kindern deutlich mehr symptomatische Gallensteinträger finden, als dies bei Erwachsenen der Fall ist. Laut einer Studie von Sakorafas et al. aus 2007 finden sich bei Erwachsenen durchschnittlich in 80% der Fälle asymptomatische Gallensteinträger. Eine pathophysiologische Erklärung für den häufigeren symptomatischen Verlauf der Cholezystolithiasis im Kindesalter im Vergleich zu den Erwachsenen ließ sich weder in unserem Patientenkollektiv noch in den anderen vergleichbaren Studien finden.

Als häufigstes Symptom wurden Bauchschmerzen angegeben. Diese wurden meist als diffus und unspezifisch beschrieben, wie dies auch bei Escobar et al., 2004 und Ruibal et al., 2001 zu lesen ist. Insgesamt war bei den Kindern auffällig, dass sich häufig nur unspezifische Symptome wie diffuse Bauchschmerzen, Erbrechen oder bei den Säuglingen Trinkschwäche oder motorische Unruhe nachweisen ließen (Tabelle 1). Wichtig ist hierbei zu bedenken, dass nicht jeder Säugling mit dieser Symptomatik zwangsläufig

Gallensteine hat, da die genannten Symptome in dieser Altersgruppe häufiger mit anderen Störungen assoziiert sind. Auch sollte erwähnt werden, dass bei den entsprechenden Kindern unter Umständen nicht die Gallensteine die gefundene Symptomatik hervorgerufen haben. Zur besseren Differenzierung ist eine Bestimmung der Laborwerte unter Umständen hilfreich. Generell ist jedoch gerade bei jungen Kindern die Symptomatik nicht sofort wegweisend und man kann nicht die typischen Koliken wie beim Erwachsenen voraussetzen. Diese werden in den Leitlinien der AWMF als „gut erinnerliche Schmerzattacken von mehr als 15 min. Dauer im Epigastrium oder rechten Oberbauch, die auch in den Rücken oder in die rechte Schulter ausstrahlen können“ beschrieben.

Erst in der Gruppe der Teenager und Jugendliche wurden bei uns auch verstärkt diese typischen Koliken geäußert. Friesen et al., 1989 nennen bezüglich der sehr unspezifischen Symptome bei den Säuglingen zusätzlich Erbrechen nach dem Trinken von Muttermilch und Gelbsucht, wohingegen bei Cozcolluela et al., 2007 außerdem noch häufig Appendizitis ähnliche Symptome bei älteren Kindern registriert wurden.

Wie von uns beobachtet, waren alle asymptomatischen Gallensteine Zufallsbefunde, die bei Routinekontrollen aufgefallen waren. Bei keinem dieser Kinder war ein Gallensteinleiden bekannt gewesen und keines war aufgrund der typischen kolikartigen Beschwerden vorstellig geworden.

Auch Della Corte et al., 2008 beschreiben in ihrer Patientengruppe Kinder ohne jegliche abdominelle Beschwerden, die während einer Kontroll- oder Routinesonografie, die nichts mit der Cholezystolithiasis zu tun hatte, mit Konkrementen auffielen. Außerdem zeigten Herzog et al., 2008 in ihrer Studie, dass oft bei Patienten mit einer speziellen Ätiologie, keine symptomatischen Gallensteine nachweisbar waren.

4.3. Typische Auffälligkeiten im Labor

Bei Erwachsenen kommt es bei der Cholezystolithiasis, wenn diese keinen komplizierten Verlauf nimmt, zu keinen laborchemischen Veränderungen [al-Kassab, 1992]. Bei einer Cholezystitis können jedoch die Entzündungswerte wie CRP, BSG und Leukozyten ansteigen. Bei einer Cholestase kommt es zu einem typischen Anstieg der γ GT, AP und des Bilirubin. Bei einer Begleitcholangitis ist neben dem Anstieg dieser Leberwerte ein Ansteigen der Entzündungswerte zu erwarten [Abboud et al., 1996].

Im Gegensatz zu Erwachsenen fielen bei den 84 symptomatischen Kindern unserer Studie sehr häufig pathologische Laborwerte auf (Tabelle 2). Besonders hervorzuheben ist dabei die Erhöhung der Transaminasen (66,7%). Doch auch die Cholestaseparameter

wie γ GT, AP und Bilirubin waren bei 47,62% bzw. 38,1% der Patienten erhöht nachweisbar. Dies entspricht einer deutlich höheren Zahl an Patienten als die, bei denen klinisch und sonografisch tatsächlich eine Cholestase zu vermuten gewesen wäre. Die Gründe dafür sind unklar. Die 13 Fälle bei denen das Pankreasenzym Lipase erhöht war, entsprachen hingegen der Anzahl an Patienten mit nachgewiesenen Begleitpankreatitiden.

Auch bei den asymptomatischen Kindern mit Gallensteinen fielen mehr als die Hälfte mit Laborwertveränderungen auf (Tabelle 3). Von der Häufigkeit der unterschiedlichen Parameter war die Verteilung ähnlich wie bei den symptomatischen Patienten. Am häufigsten zeigte sich eine Erhöhung der Transaminasen, gefolgt von erhöhten Cholestaseparametern und der Gallensäuren. Serumlipiderhöhungen oder Erhöhungen der LDH ließen sich bei den asymptomatischen Patienten in keinem Fall nachweisen. Warum sich auch bei den asymptomatischen Patienten die Hälfte mit Laborwertveränderungen zeigte konnte nicht festgestellt werden. Allerdings konnten auch Gökce et al. in ihrer Studie von 2014 erhöhte Transaminasen, γ GT- und Bilirubinlevel bei ihren Patienten nachweisen. Dabei fiel auf, dass diese Werte auch bei Kindern mit unkompliziertem Verlauf nachweisbar waren und die Leberwerterhöhung, sowie die Werte des direkten Bilirubins und der Leukozyten bei den asymptomatischen und symptomatischen Kindern ähnlich hoch ausfiel und sich kein signifikanter Unterschied nachweisen ließ. Obwohl 20,3% der Kinder erhöhte Transaminasen und 30,1% der Kinder eine erhöhte γ GT aufwiesen, entwickelten lediglich drei von 124 Kindern eine Choledocholithiasis. Somit war auch in seiner Studie keine Korrelation zwischen der Anzahl an erhöhten Cholestaseparametern und tatsächlicher Choledocholithiasis nachweisbar.

4.4. Radiologische Diagnostik

a. Erstdiagnostik

Bereits 1984 konnten mit den damaligen Sonografiegeräten Gallenblasensteine ab einer Größe von 1,5 mm sichtbar gemacht werden und wiesen ab 4 mm Größe einen Schallschatten auf [Bouchier, 1984]. Letzterer unterscheidet die Konkreme von reinem Gallenblasensludge bzw. Gallengries. Die Darstellung von Gallensteinen im Ultraschall manifestiert sich als echoreiche, runde Strukturen, die in der flüssigkeitsgefüllten Gallenblase sichtbar werden und lageverschieblich sind. Mit der heutigen Ultraschalltechnik ist es möglich noch kleinere Konkreme si-

cher zu detektieren. Allerdings wird die Unterscheidung zwischen Gallenstein und Cholesterinpolyp nahezu unmöglich, wenn eine gewisse Größe unterschritten wird.

Doch nicht nur die Steine an sich können mittels Ultraschall dargestellt werden, sondern auch zum Nachweis der gegebenenfalls auftretenden Komplikationen und Begleiterkrankungen eignet sich die Sonografie. Laut Haller et al., 1991 ist sie die beste Methode, um dilatierte Gallenwege, insbesondere den Ductus Choledochus, darzustellen und eine Choledocholithiasis zu verifizieren. Dabei sei der vergrößerte Gangdurchmesser leichter darstellbar als die dies verursachenden Gallengangskonkremente. Die Erfolgsrate für den Nachweis einer Choledocholithiasis mittels Ultraschall liegt in Hallers Studie bei 20-60%. Demgegenüber beträgt die Sensitivität der Sonografie bei Cholezystolithiasis > 95% [Shea et al., 1994]. Neben der Choledocholithiasis kann auch eine Cholezystitis im Ultraschall gut nachgewiesen werden, da hier die Gallenblasenwand im klassischen Fall eine dreifache Schichtung erkennen lässt und verdickt erscheint [Trowbridge et al., 2003].

Insgesamt gilt die Abdomensonografie in der Literatur als die beste Methode zur Diagnostik der Cholezysto- und Choledocholithiasis [Cheng et al., 1986; Cozcuel-la et al., 2007; Haller et al., 1991; Holcomb et al., 1990] und wird als Goldstandard beschrieben. Cheng et al., 1986 begründen dies in ihrer Studie damit, dass sie das sensitivste und günstigste diagnostische Verfahren darstellt und zudem sicher, effizient und non-invasiv ist. Bekräftigt wird dies des Weiteren von Haller, 1991, dessen Studie zusätzlich besagt, dass die Sonografie einfach durchführbar und leicht verfügbar ist. Den besonderen Vorteil für Kinder sieht er zudem darin, dass hierbei weder Röntgenstrahlung noch Kontrastmittel zur Bilddarstellung benötigt werden.

Demzufolge ist es seiner Meinung nach wenig verwunderlich, dass auch in anderen Untersuchungen die Sonografie die davor übliche orale Cholecystografie abgelöst hat. In einer spanischen Studie von Ruibal et al., 2001 wurde die Mehrheit der 123 untersuchten Kinder, nämlich 89,4%, ebenfalls mittels Ultraschall diagnostiziert. Unsere Ergebnisse bestätigten die herausragende Stellung der Sonografie, da 97,2% der Patienten mittels Ultraschall diagnostiziert wurden. Die Wahrscheinlichkeit dass wir Steine übersehen haben ist relativ gering, da uns keine Fälle bekannt sind, bei denen sekundär durch eine weitere Methode oder andernorts Gallensteine bei unseren Patienten gefunden wurden.

Wie in Abbildung 2 beschrieben erfolgten 4 CT und eine MRT Untersuchung. Diese Verfahren sind jedoch keine primären Untersuchungsmethoden bei Verdacht auf Cholezystolithiasis. Aufgrund der Vorgeschichte und Grunderkrankungen der Patienten waren diese Verfahren als Kontrolluntersuchungen durchgeführt worden und die gefunden Gallensteine ein reiner Zufallsbefund. Als weiterführende Diagnostik ist das CT bei der Frage nach der Verkalkung der Konkreme bei Erwachsenen das sensitivste Verfahren [Shea et al, 1994; Walters et al., 1992]. Es wird aber bei Kindern aufgrund der Strahlenexposition nicht regulär eingesetzt. Die MRT wird für die Darstellung der Gallenwege mittels MRCP genutzt.

b. Weiterführende Diagnostik

Sind die Gallenblasensteine erst einmal nachgewiesen, kommen weitere diagnostische Methoden zum Tragen, je nachdem welche weitere Fragestellung geklärt werden soll. Besteht bereits in der Sonografie der Verdacht auf Steine im Ductus Choledochus bzw. liegt klinisch und/oder laborchemisch eine Cholestase vor, kann zur weiteren Diagnostik sowohl eine Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) oder eine Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) durchgeführt werden, um dies zu verifizieren. Beide Verfahren haben sowohl Vor- als auch Nachteile.

Der Vorteil der **MRCP** liegt darin, dass die Gallengänge und auch gegebenenfalls vorliegende Steine ohne Strahlenexposition nachgewiesen werden können. Der Nachteil besteht vor allem bei kleinen, nicht kooperationsfähigen Patienten darin, dass diese Untersuchung nur bei völliger Ruhe des Patienten aufgezeichnet werden kann und dadurch zwangsläufig eine Sedierung des Kindes Voraussetzung ist [Klimek et al., 2009]. Außerdem kann im Vergleich zur ERCP nicht im selben Schritt interveniert und therapeutisch eingegriffen werden.

Diese gleichzeitig zur Diagnostik mögliche therapeutische Intervention stellt den Hauptvorteil der **ERCP** dar [Klimek et al., 2009]. Hierbei wird ein Endoskop bis zur Papilla Vateri vorgeschoben, der Gallengang sondiert und dann Kontrastmittel in die Gallen- und Pankreaswege appliziert. Mittels Durchleuchtung können dann die Konkreme als Kontrastmittelaussparungen im Gallengangssystem sichtbar gemacht werden. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit den Gallengangstein mittels Dormiakörbchens zu bergen bzw. die verengte Papille mikroinvasiv zu schlit-

zen. Zudem können die Gallenwege mittels Ballondilatation aufgeweitet und zum Offenhalten ein Stent implantiert werden.

Der Nachteil der ERCP ist generell, dass durch die Sondierung der Papille, durch eine Papillotomie und aufgrund einer übermäßigen Kontrastmittelinjektion sowohl eine Cholangitis als auch eine Pankreatitis ausgelöst werden kann. Zudem ist dieses Verfahren gerade bei Kindern durch ihre kleineren anatomischen Verhältnisse äußerst schwierig und sollte laut Klimek et al. nur in speziellen Zentren erfolgen. Der Erfolg der ERCP hängt von der Größe des Kindes, der Erfahrung des Untersuchers und der technischen Ausstattung der Klinik ab. Weitere Nachteile der ERCP sind wie beim Erwachsenen die Strahlenexposition falls eine Durchleuchtung während des Verfahrens notwendig ist, sowie der Einsatz von Kontrastmittel und die Invasivität. Auch hier ist wie bei der MRCP eine Sedierung notwendig. Dies sollte bei der Indikationsstellung immer miteinbezogen werden. Trotz dieser Vor- und Nachteile sind beide Untersuchungen im Giessener Patientengut etwa gleich häufig eingesetzt worden (siehe Abbildung 7). Da jedoch lediglich in 13 von 31 Fällen in denen eine Choledocholithiasis oder eine Erweiterungen der Gallenwege aufgefallen waren, eine ERCP bzw. MRCP durchgeführt wurde, liegt es nahe, dass nur nach sorgfältiger Indikationsstellung und Abwägung der Risikofaktoren die weiterführende Diagnostik durchgeführt werden sollte.

Zum Nachweis der Kontraktilität der Gallenblase und zur Überprüfung der Durchgängigkeit der Gallenwege kann eine **Funktionssonografie** durchgeführt werden. Bei fünf der 16 untersuchten konnte aufgrund der nicht entleerten Gallenblase von einer Galleabflussstörung ausgegangen werden und daraus ein therapeutischer Nutzen gezogen werden. Obwohl diese Untersuchung sehr zeitaufwendig ist, hat sie sich demnach als probat erwiesen.

Eine weitere Untersuchungsmethode ist die konventionelle **Röntgenuntersuchung des Abdomens**, mittels derer Gallensteine auf ihre Röntgendichte untersucht werden können. Diese wiederum kann ein Hinweis auf die Genese der Steine geben, noch bevor diese nach einer Cholezystektomie untersucht werden können, da sich nur die verkalkten Cholesterinsteine mittels Röntgen nachweisen lassen [Dooki et al., 2013]. Da bei Kindern jedoch in der Mehrzahl der Fälle gemischte oder Bilirubinsteine vorliegen, konnten in der Studie von Cozcolluela et

al., 2007 nur 45,8-63,4% der Gallensteine mittels Röntgenuntersuchung des Abdomens nachgewiesen werden.

In unserer Studie wurde die Röntgenaufnahme des Abdomens (bzw. die Zielaufnahme) bei 30 Kindern (21%) durchgeführt (siehe Abbildung 7), wohingegen Ruibal et al., 2001 dieses Verfahren bei ihren spanischen Patienten deutlich öfter, nämlich in 60,1% der Fälle angewendet haben. Die Ergebnisse mit 30% röntgenpositiven Steine, die in unserem Patientengut aufgefallen waren, ähneln jedoch den Untersuchungsergebnissen anderer Studien [Dooki et al., 2013] und entsprechen auch der Häufigkeit mit der verkalkte cholesterinreiche Steine bei Kindern zu finden sind. Aufgrund der Strahlenbelastung sollte die Durchführung bei Kindern einer strengen Indikation unterstehen. Vor Einsatz einer Therapie mit Ursodeoxycholsäure kann dies sinnvoll sein, da durch das Medikament lediglich nicht verkalkte Konkreme aufgelöst werden können.

4.5. Grunderkrankungen

a. Vergleich zum Erwachsenen

Bei Erwachsenen gibt es typische Ursachen für das Gallensteinleiden. Genetische und ethnische Faktoren sind häufige Risikofaktoren bei Erwachsenen v.a. für Cholesterin- oder gemischte Steine [Attili et al., 2005; Zhang et al., 2006]. Diese Studien konnten eine verstärkte Prävalenz von Gallensteinen in prädisponierten Familien nachweisen. Laut Leitlinien der AWMF beträgt bei der Entstehung von Gallensteinen die erbliche Komponente 25% [Katsika et al., 2005; Nakeeb et al., 2002].

Bezüglich der positiven Familienanamnese konnten wir jedoch auch bei Kindern und Jugendlichen ein erhöhtes Risiko nachweisen. Bei neun der untersuchten Patienten war eine positive Familienanamnese dokumentiert worden, wobei eine höhere, nicht dokumentierte Anzahl möglich ist. Da fünf Kinder keine weiteren Risikofaktoren aufwiesen, scheint bereits bei Kindern die alleinige genetische Belastung auch eine Rolle zu spielen. Beispiele hierfür finden sich auch in der Literatur. Klimek et al. beschreiben, dass schon bei Kindern und Adoleszenten die genetische Komponente zum Tragen kommen kann und für eine Cholezystolithiasis prädisponiert [Klimek et al., 2009]. Auch in einer italienischen Studie von Della

Corte et al., 2008 konnte bei einem wesentlich größeren Anteil an Kindern eine familiäre Historie an Gallensteinen gefunden werden, nämlich bei 49 von 117, also fast 42% der untersuchten Patienten. Diese wiederum trat bei 52,9% nur im mütterlichen, bei 23,6% im väterlichen und bei 19,6% in beiden Teilen der Familie auf.

Adipositas und cholesterinreiche Ernährung führen bei Erwachsenen zu einem erhöhtem Risiko für Cholezystolithiasis, wobei laut Dogrell et al. 2006 die Cholesterinproduktion proportional zum Übergewicht ansteigt. Durch einen zu hohen Anteil an Cholesterin im Blut kommt es zur Übersättigung der Galle durch Überschreitung des lithogenen Index und somit zur Ausfällung von Cholesterinmonohydratkristallen, welche den ersten Schritt der Cholesterinsteinbildung darstellen. Zwei Studien sahen im Übergewicht sogar die Ursache für 8-33% der Gallensteinleiden bei Kindern [Friesen, 1989; Holcomb 1990], wohingegen Kaechele und seine Arbeitsgruppe 2006 heraus fanden, dass die Prävalenz der Cholelithiasis bei adipösen Kindern und Jugendlichen bei 2% liegt und somit doppelt so hoch ist wie bei den nicht-adipösen.

Bei 9% der Patienten lag eine Adipositas vor (Tabelle 4). Allerdings handelt es sich bei dieser Zahl nur um die erfassten und somit eindeutigen Fälle, da in vielerlei Akten weder das Gewicht noch die Größe der Patienten dokumentiert wurde. Auch in der Literatur wird Übergewicht bei Kindern zu den wichtigen Risikofaktoren für die Entstehung von Gallensteinen [Gowda et al., 2009; Herzog et al., 2008; Klimek et al. 2009; Koebnik et al. 2012; Ruibal et al. 2001] gezählt. Podda et al. beschreiben 1982 die Adipositas sogar als Hauptrisikofaktor für die frühe Bildung von Cholesterinsteinen. Dies beschreiben auch die Zahlen weiterer Studien, deren Anteil an übergewichtigen Kindern deutlich höher lag, als dies bei uns der Fall war. In der Studie von Herzog et al. 2008 waren 29,2% betroffen und es handelte sich ausschließlich um Mädchen.

Doch nicht nur massive Adipositas spielt in diesem Zusammenhang eine Rolle. In einer Studie von Haller 1991 hatten 33% der Teenager mit Gallensteinen mit Übergewicht zu kämpfen, wobei er hierbei schon diejenigen mit einschloss, die lediglich 10% mehr als die Norm mit vergleichbarer Größe und Alter wogen. Generell kann man eine Zunahme von übergewichtigen Kindern im Verlauf der letzten Jahre bemerken. Koebnick et al., die 2012 eine Studie von 510 000 amerikanischen Kindern und Jugendlichen veröffentlichten, sagen daher voraus, dass mit

steigenden Zahlen an adipösen Kindern sich auch die Fälle der Kinder mit Gallensteinen häufen werden. Doch nicht nur die Adipositas per se verursacht ein erhöhtes Risiko für Cholesteringallensteine. Auch die starke und schnelle Gewichtsabnahme bei bereits stark übergewichtigen Patienten fördert die Konkrementbildung [Klimek et al., 2009]. Die Pathogenese beim Erwachsenen beschreiben Grigorieva et al., 2007 mit einer erhöhten Freisetzung an Calcium und Mucinen in der Blasengalle durch den Gewichtsverlust und damit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Steinbildung. Zudem kommt es durch die Mobilisation der Fettreserven zur Hypercholesterinämie und zur vermehrten Freisetzung des überschüssigen Cholesterins in der Leber. Dadurch wird die Galle mit Cholesterin übersättigt und es kann nicht mehr in Lösung gehalten werden. Die ausgefallten Kristalle können schließlich zu Cholesterinsteinen führen. Auch Klass und seine Arbeitsgruppe fanden 2007 heraus, dass sich in einer Kontrollgruppe unter einer kalorienreduzierten Diät die Zahl der Patienten mit Gallensteinen um 25% erhöhte.

Als weitere Risikofaktoren beim Erwachsenen werden bei Cheng et al. 1986 u.a. das Gallensäurenverlust-Syndrom, gastrointestinale Fehlfunktion, Ileumresektion, M.Crohn, Parasiteninfektionen, hämolytische Erkrankungen, Galleinfektionen und die alkoholische Leberzirrhose genannt.

b. Verursachende Erkrankungen

In der Literatur wurden lange Zeit nur die hämolytischen Erkrankungen als Ursache für das Gallensteinleiden bei Kindern genannt, da sich bei diesen in bis zu 75% Pigmentsteine bilden [Klimek et al., 2009]. Man ging lange davon aus, dass außer auf diesem, nur auf idiopathischem Wege Gallensteine bei Kindern entstehen würden. Dieses Spektrum wurde in aktuelleren Studien allerdings um viele weitere Erkrankungen erweitert. Darunter nennen Klimek et al., 2009 unter anderem Stoffwechselerkrankungen, Frühgeburtlichkeit, totale parenterale Ernährung, Lebererkrankungen, familiäre Belastung, schnelle Gewichtsabnahme, Adipositas, Schwangerschaft im adoleszenten Alter, Kurzdarmsyndrom, anatomische Abnormalitäten und idiopathische Ursachen. Doch auch herzchirurgische Eingriffe [Haller, 1991], der Z.n. einer Organtransplantation [Herzog et al., 2008; Milas et al., 1996; Sakopoulus et al., 2002], Tumorerkrankungen [Herzog et al., 2008], Down Syndrom [Bergman et al., 2011], Z.n. abdominalen Operationen [Gowda et al., 2009], Antibiotikatherapie [Gowda et al., 2009] Malabsorption und Dün-

darmresektion [Herzog et al., 2008] werden als Ursachen für eine Cholezystolithiasis im Kindesalter genannt.

Im Rahmen unserer Studie bestätigte sich die in der Literatur aufgeführte Diversität der Grunderkrankungen und auch deren Verteilung (Tabelle 4). Anders als zuvor angenommen stellten nämlich die hämolytischen Erkrankungen nicht mehr die Mehrheit der Ursachen dar, sondern ihr Anteil schwankt je nach Studie von minimal 13% bei Holcomb et al., 1980, über circa 20% bei Podda et al., 2010 bis zu einem Anteil von 39% bei Wesdorp et al., 2000. Bei uns fielen lediglich zehn von 144 Kindern, also nur knapp 7% mit chronischen Hämolysen auf. Am häufigsten war das Gallesteinleiden mit einem Anteil von 25% idiopathisch.

Die zweitgrößte Gruppe stellten daneben die **Stoffwechselerkrankungen** mit 14,6 % dar. Wichtigste und häufigste Erkrankung hierbei war die *Zystische Fibrose*, ein Chloridtransporterdefekt der Epithelzellmembran, der autosomal-rezessiv vererbt wird und die häufigste erbliche Stoffwechselkrankheit in der weißen Bevölkerung darstellt. Der defekte Chloridkanal bewirkt eine Eindickung der Sekrete in allen exokrinen Drüsen, was zu einem mangelhaften Abtransport führt und eine biliäre Stase verursacht. Dies wiederum erleichtert die Bildung von Gallensteinen. Die Prävalenz, mit der sich bei Mukoviszidosepatienten Gallensteine entwickeln, lag in einer Untersuchung von Angelico et al. aus 1991 bei 15-30% im Vergleich zu 5% bei einer altersentsprechenden Kontrollgruppe. Auch bei einer Arbeit von Agrons et al. aus dem Jahre 1996 findet man mit 5-33% ähnliche Zahlen. Die von ihm Untersuchten wiesen Gallensteine, Sludge, Mikrogallenblasen oder Verschlüsse des Ductus Cysticus auf. Allerdings bedeutet dies nicht, dass sich daraus zwangsläufig auch Symptome oder Komplikationen entwickeln. Laut Stern et al., 1986 erkrankte die Mehrzahl der Mukoviszidosepatienten in seiner Studie an asymptomatischen Gallensteinen, 12-24% waren hauptsächlich asymptomatisch und in 25 Jahren entwickelten nur 3,6% eine symptomatische Cholezystolithiasis.

Bei der *Zöliakie* steht als Pathomechanismus die Malabsorption und die damit verursachte Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren im Vordergrund.

Der *M.Meulengracht* ist eine relativ häufige Erkrankung, bei der die Aktivität der UDP-Glukuronyltransferase herabgesetzt und somit die Bildung des konjugierten Bilirubins gestört ist. Dadurch kommt es vor allem beim Fasten zu einem Anstieg

des indirekten Bilirubins im Blut, welches sich auch in der Galle anreichern und zu Pigmentsteinen führen kann. Auch Gowda et al. beschreiben in ihrer Studie von 2009 den M. Meulengracht als einen prädisponierenden Risikofaktor für Gallensteine im Kindesalter.

Als eine weitere große prädisponierte Gruppe zeigten sich die Kinder mit **Herzfehler** oder Zustand nach Operation am Herzen (12,5%). Bei diesen Kindern kommt es durch die Fehlfunktion der Herzklappen oder die pathologisch veränderten Strömungsverhältnissen im Herzen zu einem erhöhten Untergang von Erythrozyten. Durch diese mechanische Hämolyse wird wiederum mehr Bilirubin angehäuft und die Pigmentsteinbildung erleichtert. Eine weitere Vermutung von Ai et al., 2003 ist der Untergang der Erythrozyten aufgrund der Herz-Lungen-Maschine bei der Operation. Aufgrund des erhöhten Risikos ist die prophylaktische Gabe von Ursodesoxycholsäure von Seiten der Autoren empfohlen. Bei einer Studie an Patienten nach Klappenersatz konnte herausgefunden werden, dass sich bei Patienten mit Kunstklappe im Vergleich zu anderen Herzoperierten keine erhöhte Inzidenz von Gallensteinen nachweisen lässt. Auch hier vermuteten die Autoren die Ursache der vermehrten Gallensteinbildung aufgrund der Hämolyse durch die Herz-Lungen Maschine [Azemoto et al., 1996].

Bei den Kindern mit **Tumorerkrankungen** wird das Gallensteinleiden vermutlich aufgrund einer Kombination an Ursachen hervorgerufen. Der generell schlechte Allgemeinzustand, die Appetitlosigkeit mit Nahrungsabstinenz, die damit verbundene parenterale Ernährung, Operationen, Infektionen, der prophylaktische Einsatz von Antibiotika und die Chemotherapeutika (auf die später eingegangen wird) bilden zusammen ein multifaktorielles Geschehen. Sandoval et al. berichten 2003 von zwei Kindern mit akuter Leukämie, die in Folge ihrer Chemotherapie mit Citarabin und Asparaginase eine Hyperbilirubinämie und symptomatische Cholezysto- und Choledocholithiasis entwickelten, obwohl davor keine weiteren Risikofaktoren bekannt gewesen waren. In einer Studie mit Erwachsenen fanden Ates et al. 2009 heraus, dass Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie (CML) in regelmäßigen sonografischen Untersuchungen öfter mit Gallensteinen auffielen als die Untersuchten der Kontrollgruppe. Die CML Patienten zeigten in den Laborkontrollen geringere Hb-Werte und höhere Bilirubin- und LDH-Werte, sodass von einem hämolytischen Geschehen als Pathogenese für die Konkrementbildung ausgegangen werden kann.

Der Einfluss von Medikamenten auf die Genese der Gallensteine, spielt auch bei den Kindern mit **Z.n. Transplantation** eine entscheidende Rolle. Besonders das Cyclosporin A, ein Immunsuppressivum, welches die Abstoßung des Spenderorgans verhindern soll, wird in der Literatur als pro-lithogen beschrieben [Dowling et al., 2000; Klimek et al., 2009; Milas et al., 1996]. Das lipophile Cyclosporin A wird in der Leber metabolisiert und in die Galle sezerniert. Ihm wird eine hepatotoxische und nephrotoxische Wirkung nachgesagt [Lorber et al. 1987]. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass es die Gallezusammensetzung und das Serumlipidprofil verändert und somit die Bildung von Gallensteinen begünstigen kann [Stone et al., 1988].

Ganschow bestätigt 2002, dass die Inzidenz und auch die Ursachen für Gallensteine bei Organtransplantierten noch nicht exakt bekannt sind, gibt aber als mögliche Risikofaktoren Sepsis, Medikamenteneinnahme, total parenterale Ernährung und Operationskomplikationen an. In seiner Studie waren die Herztransplantierten Patienten wesentlich öfter betroffen, als die Nieren- oder Lebertransplantierten Patienten. Diese Ergebnisse entsprechen den unseren (Tabelle 4). Milas et al. nennen in ihrer Studie von 1996 die Hämolyse durch die Herztransplantation neben dem Cyclosporin als wichtigsten Risikofaktor für die Gallensteinentstehung. Von den 32 herztransplantierten Kindern in seiner Studie entwickelten fünf (15,6%) Konkreme, im Durchschnitt acht Monate nach der Transplantation. Alle fünf Kinder mussten im Verlauf cholezystektomiert werden. In einer anderen Studie von Sakkipoulus et al., 2002 waren es 3,2% der Organtransplantierten, die Gallensteine bekamen. Die Hälfte davon entwickelte diese innerhalb von sechs Monate, die andere Hälfte erkrankte innerhalb von drei bis sechs Jahren und musste im Verlauf cholezystektomiert werden. Beide Autoren sind sich einig, dass gerade bei herztransplantierten Kindern in den Nachkontrollen ein sonografisches Screening auf Gallensteine erfolgen sollte.

Bei den **Hämolytischen Erkrankungen** ist es nicht das Cholesterin, was eine Übersättigung der Galle verursacht sondern das Bilirubin, welches durch den Untergang der Erythrozyten vermehrt freigesetzt wird. Am häufigsten werden Gallensteine im Rahmen von chronischen Hämolysen wie der Sphärozytose, der Thalassemie und der Sichelzellanämie auffällig [Cheng et al., 1986; Herzog et al., 2008; Klimek et al., 2009]. In unserer Studie waren 10 Kinder von einer hämolytischen Anämie betroffen. Davon wiesen fünf eine *Sphärozytose* auf (Tabelle 4).

Die Kugelzellanämie ist unter den hämolytischen Anämien die häufigste angeborene Form in Nordeuropa und kann sowohl autosomal-rezessiv als auch – dominant vererbt werden. Durch einen Membrandefekt kommt es zu einem vermehrten Einstrom von Wasser und Natrium in die Erythrozyten und zu deren typischer Kugelform. Diese wiederum verursacht eine verkürzte Lebenszeit und schnelleren Abbau durch Phagozytose in der Milz. Neben der Anämie und ggf. Ikterus kann es zu Splenomegalie, hämolytischen Krisen und Bilirubin-Gallensteinen kommen. Zur Besserung der Symptome kann eine Splenektomie vorgenommen werden, welche jedoch nicht die Ursache der Erkrankung behebt. Falls diese vorgenommen wird und gleichzeitig Gallensteine bestehen, kann in einem operativen Eingriff neben der Milzentfernung eine offene Cholezystektomie durchgeführt werden.

In einer Studie von Tamary et al. aus 2003 entwickelten 41% der von Ihnen untersuchten Patienten zwischen einem und 22 Jahren Gallensteine. Davon waren 94% bei der Erstdiagnose zwischen vier und 13 Jahren alt. Auch wenn nur 5% der unter zehnjährigen Kinder mit Sphärozytose Gallensteine entwickelten, empfiehlt der Autor bei Kindern mit Spärozytose regelmäßige sonografische Kontrollen, da 6 - 16% der Sphärozytosepatienten im Verlauf Symptome entwickeln und cholezystektomiert werden müssen.

Podda et al. empfehlen eine prophylaktische Cholezystektomie bei hämolytischen Erkrankungen im Kindesalter. Dies gilt insbesondere auch für die *Sichelzellanämie*. Bei ihr handelt es sich um eine Punktmutation im Chromosom 11 wodurch ein abnormes Hämoglobinprodukt, das HbS entsteht. Aufgrund dieser Sonderform nehmen die Erythrozyten die für die Krankheit typische starre Sichelform an, die zu Zirkulationsstörungen und Organinfarkten führen kann. Die Sichelzellanämie ist die häufigste hämolytische Erkrankung in Afrika. Neben zahlreichen Komplikationen kann es auch zu abdominellen Schmerzen kommen, die vor allem bei Sauerstoffmangel entstehen. Diese können die Symptome einer Gallensteinerkrankung verschleiern, welche bei Erkrankten bereits im Kindesalter entstehen können. Aufgrund des ähnlichen Schmerzcharakters empfehlen Cheng et al., bereits 1986 eine elektive Cholezystektomie bei nachgewiesener Cholezystolithiasis, da dadurch das Management der Sichelzellanämiepatienten vereinfacht werden kann. Demgegenüber empfehlen Gumiero et al. in ihrer Studie von 2008 dies nur bei symptomatischen Kindern und empfehlen bei asymptomatischen Gallenstei-

nen und Sichelzellanämie ein konservatives Management, da die Mehrheit ihrer Patienten in einem Untersuchungszeitraum von 7 Jahren weder Symptome noch Komplikationen entwickelten.

Bei vier der zehn Kinder mit hämolytischer Anämie war eine *Thalassämie* Ursache der Gallensteinbildung, welche eine genetische quantitative Hämoglobinsynthesestörung darstellt und vor allem im Mittelmeerraum vorkommt. Ihre Ausprägung reicht von hämatologisch unauffälligen Verläufen bis hin zu schwerer hämolytischer Anämie, die bereits im Mutterleib tödlich sein kann. Origa et al. beschreiben in Ihrer Studie 2009 ein vermehrtes Vorkommen an Bilirubinsteinen bei Patienten mit Thalassämia major. Auch Khavari et al. beschreiben 2014 die Bildung von Gallensteinen als eine der häufigsten Komplikationen bei Thalassämien. Die Ursache der Gallensteinbildung sehen sie in der Überladung mit Eisen durch die Bluttransfusionen, die Hämolyse und ineffiziente Erythropoese.

An **Lebererkrankungen** litten 5,6% der untersuchten Kinder mit Gallensteinen. Die Leber spielt als größte Verdauungsdrüse eine entscheidende Rolle bei der Galleproduktion und auch bei den Abbauprozessen des Bilirubins. Ist ihre Funktion gestört besteht eine Hepatopathie. Diese kann infektiöse, autoimmune oder toxische Ursachen haben und sowohl benigner oder maligner Natur sein. Aufgrund der Funktionsstörung sind die Freisetzung der Gallensäuren, die Cholesterinelimination und die Bilirubinkonjugierung gestört, was zur Gallensteinbildung führen kann [Reshetnyak, 2012]. Auch bei einer Leberzirrhose besteht durch den Untergang von Hepatozyten ein Funktionsverlust der sich in einer Bildung von Gallensteinen äußern kann [Doggrell, 2006; Klimek et al., 2009].

Sechs (4,2%) Patienten waren vom **Down Syndrom** betroffen (Tabelle 4) und einer von ihnen musste im Verlauf cholezystektomiert werden. Eine brasilianische Studie [Bergman et al., 2007] untersuchte 547 Patienten mit Down-Syndrom und fand bei 6,9% von ihnen Gallensteine. Bei ihren Forschungen fand sich eine erstaunlich hohe Prävalenz von Gallenwegsanomalien bei Patienten mit Trisomie 21, deren Pathogenese bisher nicht bekannt ist. Aufgrund dieser Gallenwegsfehlbildungen besteht für die Kinder mit Trisomie 21 jedoch ein höheres Risiko schon in jungen Jahren Konkreme zu entwickeln. Auch wenn Bergman et al., 2011 heraus fanden, dass die Cholezystolithiasis bei Down-Patienten häufig asymptomatisch verläuft, empfehlen sie diese regelmäßig sonografisch zu kontrollieren und bei auftretender Symptomatik oder Komplikationen eine frühelektive Chole-

zystektomie durchzuführen. Diese wurde in seiner Studie bei 26,3% der Fälle durchgeführt. Allerdings kam es auch bei 28,9% der Gallensteinpatienten zu einer spontanen Auflösung der Steine im Verlauf.

Neben all den bisher genannten Risikofaktoren bleibt dennoch in unserem Patientengut die größte Gruppe die mit **idiopathischen** Gallensteinen, bei denen keine der oben genannten prädisponierenden Faktoren gefunden werden konnten. Dies trifft bei uns auf 25% der Patienten zu. Vergleichbare Zahlen finden sich in der Literatur wieder, wobei Wesdorp et al. in ihrer Studie aus 2000 mit 23% idiopathischer Fälle die kleinste Gruppe nennen. Der Anteil betrug in anderen Studien jedoch bis zu 60,2% [Ruibal et al., 2001]. Wichtig ist, dass bei Kindern, auch wenn sie keine sonstigen Risikofaktoren mitbringen, an Gallensteine gedacht werden muss, vor allem wenn differentialdiagnostisch zunächst peptische Ulcera, Appendizitis, Pankreatitis, Hepatitis, Gastroenteritis, Nierensteine, basale Lobarpneumonien, Sichelzellkrisen oder gynäkologische Ursachen im Vordergrund stehen [Cheng et al., 1986]. Die zunehmende Häufigkeit unterstreicht eine Studie von Herzog et al., 2008, die bei 2,1% der von ihnen wegen abdomineller Schmerzen untersuchten Kindern idiopathische Gallensteine fanden.

c. prädisponierende Medikamente

Als Risikofaktor für die Entstehung von Gallensteinen konnte auch die Einnahme verschiedener Medikamente bestätigt werden (Tabelle 5). Hierbei waren 15 Kinder aufgefallen, die aufgrund einer Organtransplantation Immunsuppressiva wie Azathioprin, Tacrolimus, Rituximab, Everolimus oder Ciclosporin A einnehmen mussten und unter der Einnahme Gallensteine entwickelt hatten. In der aktuellen Literatur wird vor allem dem Ciclosporin A eine lithogene Wirkung nachgesagt [Klimek et al., 2009; Milas et al., 1996; Sakopoulos et al., 2002]. Ciclosporin A ist ein cyclisches Peptid, welches die Freisetzung von IL-1 und IL-2 aus den T-Helferzellen hemmt und damit die humorale und zelluläre Immunreaktion unterdrückt. Es wird in der Leber metabolisiert und in die Galle ausgeschieden [Milas et al., 1996]. Zudem gilt Ciclosporin A als nephro- und hepatotoxisch, führt zu einem erhöhtem Bilirubin-, Serumlipid und Transaminasenspiegel und beeinflusst dadurch die Gallezusammensetzung. All diese Faktoren können das Risiko Gallensteine zu bekommen deutlich erhöhen. Dies wurde vor allem bei unseren herztransplantierten Patienten deutlich. In einer Studie von Milas et al., 1996 entwic-

kelte jeder zweite Patient Konkreme. Aufgrund dieses hohen Risikos empfehlen Sakopoulos et al. in ihrer Studie von 2002 Kinder, die eine Herztransplantation bekommen haben regelmäßig sonografisch zu kontrollieren. Auch Schiemann et al. beschreiben 2008 bei Erwachsenen mit Z.n. Organtransplantation ein vermehrtes Auftreten von Gallensteinen unter der Therapie mit Azathioprin und Cyclosporin A.

Die Makrolide Tacrolimus und Everolimus wirken ähnlich wie Cyclosporin A auf den Galle- und Lebermetabolismus, wobei die lithogene Potenz des Azathioprin am ehesten über dessen hämolytische Nebenwirkung zu erklären ist. Zudem kann es, aufgrund eines unklaren Pathomechanismus, unter Azathioprintherapie zu Cholestase, Pankreatitis und Verschluss der Lebervenen kommen.

Neben den Patienten die immunsuppressiv behandelt wurden, waren 15 Kinder zum Zeitpunkt der Diagnose der Cholezystolithiasis antibiotisch therapiert worden (Tabelle 5).. Durch sein breites Wirkspektrum wird bei pädiatrischen Patienten das Ceftriaxon häufig eingesetzt [Araz et al., 2007]. Dadurch finden sich auch in der Literatur einige Studien, die diesem Antibiotika ebenfalls eine Gallenstein verursachende Wirkung zuschreiben [Araz et al., 2007; Gowda et al., 2009; Klimmek et al., 2009; Soysal et al., 2007], wohingegen in anderen Berichten die Cephalosporine als Stoffgruppe [Boechat et al., 2007] oder generell Antibiotika [Wesdorp et al., 2000] als prolithogen beschrieben werden. Insbesondere eine Studie von Araz et al., 2007 hat sich mit der Wirkung des Ceftriaxon auf die Galle beschäftigt. Dabei wurden acht Kinder mit Meningitis untersucht, die Ceftriaxon als Therapie erhalten hatten. Von diesen erkrankte eines mit Sludge, drei mit Gallensteinen und vier Kinder entwickelten beides. Diese Pathologien der Gallenblase hatten sich im Durchschnitt nach neun Tagen entwickelt und verschwanden zwischen 2 - 63 Tage nach Abbruch bzw. Vollendung der Therapie wieder. Araz und sein Team bestätigen, dass Ceftriaxon die Motilität der Gallenblase herabsetzt. Zusätzlich benutzt es den gleichen Transportmechanismus wie die Gallensäuren, da es biliär ausgeschieden wird. Durch den Mangel an Gallensäuren, der verminderten Motilität und durch die Entstehung von Calcium-Ceftriaxonkomplexen in der Galle kann es leichter zur Konkrementbildung kommen. Die Autoren beschreiben die Steinentstehung unter Ceftriaxon jedoch als reversibel, da bei sonografischen Kontrollen, die 30 Tage nach Abbruch oder Vollendung der Behandlung ohne weitere Therapie der Gallensteine durchgeführt

wurden, keine Auffälligkeiten mehr gefunden werden konnten. Diese Art der Cholezystolithiasis, wie sie unter Ceftriaxon auftritt, wird auch Pseudolithiasis genannt. Besonders häufig ist ihr Vorkommen, wenn die Patienten zusätzlich exsikkiert sind oder sich in Umgebungen mit hohen Temperaturen aufhalten. Hier empfehlen Araz et al. 2007 auch bei asymptomatischen Kindern, die >100 mg/kg KG/d Ceftriaxon bekommen regelmäßige Kontrollen. Da sich zu den anderen Wirkstoffgruppen keine solch detaillierten Studien finden ließen, ist anzunehmen, dass es sich hier entweder um eine zufällige Korrelation zwischen Antibiotikaeinnahme und Gallensteinleiden handelt oder aber die Antibiotikaeinnahme allenfalls im Rahmen eines multifaktoriellen Geschehens eine Rolle spielt.

Chemotherapeutika wirken ebenfalls als prädisponierender Faktor. Auch wenn diese 14 Patienten eine inhomogene Gruppe darstellten, da sie unterschiedliche Substanzen erhalten hatten, hatte sich dennoch bei allen unter der Chemotherapie eine Cholezystolithiasis entwickelt. In der Literatur finden sich diesbezüglich nur wenige Referenzen. Ein Fall von Sandoval et al., 2003 beschreibt zwei Kinder, die an akuter Leukämie erkrankt waren und unter ihrer Chemotherapie mit Cytarabin und Asparaginase Gallensteine entwickelten. Beide Patienten wiesen keine anderen Risikofaktoren für eine Cholezystolithiasis auf. Pathophysiologisch scheinen hier der ohnehin erhöhte Zellumsatz mit Untergang der Erythrozyten durch die Leukämie und die hepatotoxische, knochenmarksdepressive und hämolytische Wirkung der Zytostatika eine Rolle zu spielen. Letzteres lässt sich auch damit in Einklang bringen, da die beschriebenen Patienten in Sandovals Studie eine Hyperbilirubinämie aufwiesen.

In einer japanischen Studie von Andoh et al. aus dem Jahr 2000 wird von einem ALL Patienten berichtet, welcher ein halbes Jahr nach der Knochenmarkstransplantation Gallenblasen- und Gallengangssteine entwickelte und sich einer Cholezystektomie unterziehen musste. Auch wenn die genaue Pathogenese dem Autor unklar blieb, vermutete er eine herabgesetzte Kontraktilität der Gallenblase, Hämolyse und Veränderungen der Gallezusammensetzung durch die Erkrankung.

Als weitere Medikamentengruppe sind die Diuretika zu nennen. Wie bereits in der Einleitung beschrieben sind die Thiazide als Gallenstein prädisponierendes Medikament bereits bekannt [Angelin, 1989; Leitzmann et al., 2005]. Acht unserer Patienten hatten jedoch Furosemid als Dauertherapie erhalten. Alle litten entweder an einer chronischen kardialen Erkrankung oder waren herztransplantiert worden.

Furosemid gehört zu den Sulfonamiden und ist eines der potentesten Diuretika, welches schnell, stark und kurz wirkt. Durch seine entwässernde Wirkung kann es zu Exsikkose und Hypovolämie führen, wodurch es auch zu einem Eindicken der Galle kommen kann. Zudem liegt eine der unerwünschten Nebenwirkungen im Anstieg des LDL-Cholesterinspiegels, der bei entsprechender Prädisposition ebenfalls Gallensteine verursachen kann. Der Dehydrierung im Allgemeinen [Araz et al., 2007] und Furosemid [Cunha et al., 2000] im Speziellen werden auch in der Literatur eine Konkrement fördernde Wirkung nachgesagt. Cunha und Barros beschreiben in ihrer Studie von 2000 den Fall eines Frühgeborenen, welches im 5. Monat asymptotische Gallensteine entwickelte, nachdem es parenteral ernährt wurde, eine Sepsis hatte und Furosemid erhalten hatte. Auch Haddad et al. schreiben der Kombination aus Frühgeburtlichkeit, total parenteraler Ernährung und der Therapie mit Furosemid eine gallensteinfördernde Wirkung zu. Es ist also davon auszugehen, dass Furosemid additiv lithogen wirken kann, wenn wie in unserem Fall bereits kardiale Risikofaktoren bestehen oder weitere prädisponierende Faktoren wie die totale parenterale Ernährung und Frühgeburtlichkeit vorliegen. Zu diesem Resultat kamen auch Randall et al., welche 86 Kinder mit Gallensteinen untersucht hatten, von denen 42 Furosemid bekommen hatten und bei denen die Inzidenz von Gallensteinen mit 21% signifikant höher lag als bei der Kontrollgruppe mit 2%.

In unserer Studie hatten außerdem 23 Kinder im Rahmen der immunsuppressiven Therapie oder inhalativ bei chronischen Atemwegsproblemen Glukocorticoide erhalten. Alle diese Kinder wiesen aufgrund ihrer Grunderkrankung bereits ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Gallensteinen auf.

Darüber hinaus ist die Hyperlipidämie aufgrund der gesteigerten Lipolyse als Nebenwirkung der Steroide bekannt. Doch auch hier scheint die lithogene Wirkung nur additiv, bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren ins Gewicht zu fallen.

Außerdem werden in der Literatur die hormonellen Kontrazeptiva zu den prädisponierende Faktoren gezählt [Klimek et al., 2009; Koebnick et al., 2012]. In unserer Studie war bei keinem der adolescenten Mädchen die Einnahme oraler Kontrazeptiva dokumentiert worden, wobei die Gruppe relativ klein war. Das Risiko Gallensteine zu entwickeln wurde bei postmenopausalen Frauen unter Östrogen-therapie als deutlich höher eingestuft als in einer Kontrollgruppe [Simonsen et al., 2013]. Auch Novacek beschreibt in seiner Studie von 2006 den Einfluss endoge-

ner und exogener Östrogene auf das Risiko Gallensteine zu entwickeln. Hierbei nennt er nicht nur das weibliche Geschlecht an sich und insbesondere die Schwangerschaft, sondern auch ein erhöhtes Risiko bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva und unter Hormonersatztherapie in der Menopause. Das Östrogen steigere dabei dosisabhängig die biliäre Cholesterinsekretion und sei dadurch für eine Übersättigung der Galle verantwortlich. Allerdings sei dieser Effekt bei den neueren Kontrazeptiva aufgrund ihres geringeren Östrogengehaltes nicht mehr nachweisbar.

Auch Koebrick et al. hatten in ihrer Arbeit von 2012 übergewichtige adoleszente Mädchen untersucht. Diejenigen, die orale Antikontrazeptiva eingenommen hatten, waren öfter mit Steinen aufgefallen und wiesen ein doppelt so hohes Risiko auf, als die gleichgewichtige Kontrollgruppe.

d. Frühgeburtlichkeit

Fast die Hälfte der bis fünfjährigen Kinder waren Frühgeborene oder ehemals Frühgeborene und hatten als Folge der Unreife eine damit im Zusammenhang stehende Komplikation, wie eine nekrotisierende Kolitis, einen Volvulus oder aus anderen Ursachen bereits eine Darmteilresektion benötigt. Vier Patienten waren alleine aufgrund ihrer Frühgeburtlichkeit parenteral ernährt worden.

In vielen Studien konnte ein Zusammenhang aus totaler parenteraler Ernährung und Gallensteinbildung, vor allem bei sehr kleinen Kindern nachgewiesen werden [Attili et al., 2005; Cunha et al., 2000; Haller et al., 1991; Komura et al., 1993; Wesdorp et al., 2000]. Pathophysiologisch kommt es aufgrund der fehlenden enteralen Ernährung zu einer biliären Stase, da der mechanische Reiz durch den Übertritt des Nahrungsbreis in das Duodenum, welcher den Gallefluss steigert, fehlt. Zudem bleibt die Sekretion des Cholezystokinins deshalb aus [Cunha et al., 2000]. Des Weiteren kommt es aufgrund der Unreife des Gastrointestinaltrakts bei den Frühchen zu einer mangelhaften Funktion des enterohepatischen Kreislaufs, was ebenfalls die biliäre Stase verstärken kann [Cunha et al., 2000]. Durch diesen Mechanismus wird die Rückresorption der Gallensäuren vermindert und ein Mangel kann auftreten. Da das Vorhandensein der Gallensäuren die Kontraktilität der Gallenblase fördert, werden auch über diesen Prozess die Stase der Galle und die Steinbildung gefördert. Der zuletzt angesprochene Pathomechanismus ist auch der Grund für die Konkremententstehung nach Darmresektionen, bei

Volvolus, nekrotisierender Enterokolitis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Hierbei kommt es durch die Dysfunktion bzw. den Verlust von Darmanteilen, besonders des terminalen Ileums, zum Verlust von Gallensäuren, da diese nicht mehr rückresorbiert werden können. Dadurch wird der enterohepatische Kreislauf unterbrochen und es entsteht ein Gallensäurenverlustsyndrom.

Als weitere Ursache für die Steinentstehung bei total parenteraler Ernährung (TPN) sahen Komura et al., 1993 bestimmte Zusammensetzungen der Nährlösungen. Prädisponierend für die Konkrementbildung zeigten sich vor allem die Präparate, die zu große Mengen an Aminosäuren und zu geringe Mengen an Fett enthielten. Ihrer Studie zu folge könne eine adäquate Fettmenge in der Ernährungsemulsion das Risiko für Gallensteinentstehung im Rahmen der TPN sogar minimieren. Allerdings konnten sie keine Relation zwischen der Dauer der TPN und der Steinbildung herstellen. In einer Studie von Haller, 1991 hatten sich bei 18 von 41 Neugeborenen nach 10 Tagen erste Gallensteine entwickelt. Sie berichten von einem asymptomatischen und unkomplizierten Verlauf dieser Form von Cholezystolithiasis, da sich die Konkreme ab dem 14. Tag bis maximal 6 Monate nach Beendigung der total parenteralen Ernährung spontan wieder aufgelöst hatten. Da die Kinder asymptomatisch waren, reichten regelmäßige sonografische Kontrollen bis zum Auflösen der Steine als „Therapie“ aus [Haller, 1991].

Auch Cunha et al., 2000 sprechen von einer 50%-igen Chance, dass sich Gallensteine unter TPN bei Neugeborenen innerhalb von sechs Monaten spontan auflösen können. Als weitere Risikofaktoren bei Frühchen und Neugeborenen nennen sie innerhalb ihrer Brasilianischen Studie langdauernde Furosemidtherapie, Dehydrierung, Phototherapie, Down Syndrom, TORCH, Antibiotikatherapie, Sepsis oder angeborene Gallensystemanomalien, sowie mütterliche Komplikationen in der Schwangerschaft wie Gestationsdiabetes oder Präeklampsie. Wesdorp et al., 2000 nennen ebenfalls systemische Infektionen und Antibiotikatherapie als prädisponierende Faktoren für die Gallensteinentstehung bei Neu- und Frühgeborenen.

4.6. Komplikationen und Begleiterkrankungen

Insgesamt ähneln sich die Art der Komplikationen und Begleiterkrankungen bei Erwachsenen und Kindern mit Gallensteinen. Diese bestehen u.a. aus der akuten oder chronischen Cholezystitis bei bakterieller Infektion der Gallenblase, Steinperforationen und -wanderungen mit Verschluss des D. cysticus mit Cholestase und Pankreatitis. Die Choledocholithiasis ist bei den Erwachsenen die häufigste Begleiterscheinung und wird in einer Studie von Zare et al., mit einer Häufigkeit von 11-25% angegeben. Bei den von uns untersuchten Kindern war die Choledocholithiasis mit 11,1% ebenfalls die häufigste Begleiterkrankung (siehe Abbildung 8).

Die in der Literatur ermittelten Komplikationsraten bei Kindern sind mit 5-10 % bei Poddar, 2010 und mit knapp 16 % bei Wesdorp et al., 2000 in einigen Studien etwas niedriger als in unserer Studie, wo sie 22,2% betragen. Demgegenüber berichten Kumar et al., 2000 von 18% Patienten mit Choledocholithiasis und Haller, 1991 von 12-21% Anteil an Choledocholithiasis bei Kindern mit Gallensteinen. Durch diese Ergebnisse sind Steinleiden in den Gallengängen auch in anderen Studien die häufigste Begleiterkrankung der Cholezystolithiasis. Pathophysiologisch kommt es dabei zum Wandern der Steine aus der Gallenblase in den D. cysticus. Dort können sie zur Aufweitung der Gallenwege führen, welche sonografisch sogar besser nachweisbar ist als die Konkreme selbst [Herzog et al., 2008]. Die Choledocholithiasis kann ihren Ursprung laut Hallers Studien aber auch in den intra- und extrahepatischen Gallenwegen haben, was vor allem bei strukturellen oder angeborenen Anomalien und Choledochuszysten der Fall ist. Sobald sich Steine im Hauptgallengang gebildet haben steigt wiederum das Risiko für weitere Komplikationen wie Cholezystitiden, Perforationen, Leberschäden und Pankreatitiden [Herzog et al., 2008]. Bailey et al. berichten in ihrer Studie von besonders komplizierten, bis zu lebensbedrohlichen, Verläufen wenn im Rahmen des Gallensteinleidens eine zusätzliche Choledocholithiasis aufgetreten war und empfehlen in diesen Fällen ein zeitiges operatives Vorgehen.

Gallenwegserkrankungen und Alkoholabusus sind bei Erwachsenen für 60% der akuten Pankreatitiden verantwortlich [Banks et al., 2002; Yadav et al., 2006]. Als Komplikation einer Cholezystolithiasis kommt die Pankreatitis auch im Kindesalter vor und wird in der Literatur vielfach beschrieben [Agrons et al., 1996; Haller, 1991; Herzog et al., 2008; Holcomb et al., 1980; Kumar et al., 2000; Ruibal et al., 2001]. Ihre Häufigkeit betrug in unserer Studie 7%, in anderen Studien lag sie bei 1% [Kumar et al., 2000].

Für Haller, 1991 gehört die Gallensteinpankreatitis im Kindesalter eher zu den unüblichen Komplikationen, die meist gutartig verläuft und nicht in eine chronische Form übergeht. Auch hier kommt es pathophysiologisch zu einer Wanderung der Steine in den D. cysticus bis zur Papille, die wenn sie verschlossen wird, einen Stau des Pankreassekretes verursacht und somit die Entzündung der Bauchspeicheldrüse auslösen kann. Normalerweise ist dieser Vorgang reversibel. Kommt es zur anhaltenden Stenose der Ampulla Vateri muss der Stein mittels ERCP geborgen werden oder es kommt zur chronisch-rezidivierenden Pankreatitis wie das Holcomb et al., 1980 bei sechs Kindern beschrieben haben.

Die Cholezystitis ist eine Entzündung der Gallenblase, die am häufigsten bakterieller Genese ist und meist aufgrund einer Verlegung des D. cysticus durch Steine entsteht. Bei uns zeigten 10 Kinder eine Cholezystitis im Verlauf. Bei rezidivierendem Verlauf kann es zur Schrumpfung der Gallenblase oder zur Porzellangallenblase kommen, wie dies auch bei einem unserer Patienten der Fall war.

Diesbezüglich differenzieren Bogue et al., 2010 jedoch zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten mit Cholezystolithiasis. Bei den von ihnen untersuchten asymptomatischen Kindern kam es lediglich in 4,6% der Fälle zu komplizierten Verläufen. Demgegenüber waren die symptomatischen Patienten mit Gallensteinen in 28,2% der Fälle von Komplikationen und Begleitreaktionen betroffen.

Doch nicht nur zwischen symptomatischen und asymptomatischen Steinträgern mag man Unterschiede in der Komplikationsrate vermuten, sondern auch wenn es um die Anzahl der nachgewiesenen Steine geht. Hier konnte in unserer Studie eine Korrelation zwischen der Anzahl der Steine und der Häufigkeit der Komplikationen nachgewiesen werden (Tabelle 6). Bei Kindern mit solitärem Konkrement entwickelten 17,5% Komplikationen oder Begleitreaktionen, wohingegen 22% der Patienten mit zwei bis vier Steinen und 50% der Patienten mit fünf oder mehr Steinen von Komplikationen betroffen waren. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Zahl der komplizierten Fälle des Gallensteinleidens mit der Anzahl der nachgewiesenen Konkremeente steigt. Aufgrund dieser Annahme sollten Kinder, die mehrere Konkremeente aufweisen, engmaschig kontrolliert werden und ggf. frühzeitiger cholezystektomiert werden.

4.7. Therapie

a. konservatives Vorgehen

Ein konservatives Vorgehen ist bei Erwachsenen, die eine oder mehrfach Gallensteinkoliken hatten, keine gängige Option. Bei asymptomatischen Steinträgern und Konkrementen <5 mm ist eine abwartende Haltung mit regelmäßigen Kontrollen jedoch eine wichtige und wertvolle Methode [May et al., 1993]. Dies lässt sich auch auf die Kinder übertragen und ist bei diesen als Therapieoption noch wichtiger. Dabei lässt sich der Ansatz des reinen Watch and Wait-Prinzips bei den asymptomatischen Fällen von einem Versuch der Steinauflösung mittels Ursodeoxycholsäure unterscheiden. Nicht nur bei uns, sondern auch in der Literatur wurden meist mehr als die Hälfte der Kinder zunächst konservativ therapiert. In einer Studie von Klimek et al. aus dem Jahr 2009 wurde dies bei 34 von 62 Kindern angestrebt. Der Autor beschreibt das konservative Vorgehen als wichtigste Therapieoption. Bei Ruibal und seiner Arbeitsgruppe war 2001 nur in 43,9% der Fälle ein konservativer Therapieversuch durchgeführt worden. In unserer Studie lag der Anteil der konservativen Therapieversuche mit 81,25% deutlich über den Zahlen, die in der Literatur zu finden waren. Dies mag auch daran liegen, dass 42 Patienten zunächst konservativ anbehandelt wurden und nicht zu den empfohlenen regelmäßigen Kontrollen erschienen sind. Somit war in diesem Fall ein weiteres Follow-up nicht möglich gewesen. Doch selbst wenn man von den 117 konservativ behandelten Kindern, diese eben genannten abzieht, blieben immer noch 52,08% rein konservativ behandelte Fälle übrig.

Wie in Abbildung 9 beschrieben, wurden bei 33 dieser Patienten lediglich klinische und sonografische Kontrollen im Abstand von drei Monaten durchgeführt. Dieses Watch and Wait-Konzept findet auch bei anderen Autoren großen Anklang. Besondere Betonung legt die Arbeitsgruppe von Klimek auf die Säuglinge, da es bei diesen zu einem hohen Prozentsatz zu einer spontanen Auflösung der Gallensteine kommt. Auch Escobar schließt sich in seiner Studie von 2004 dieser Meinung an und befürwortet bei Säuglingen ohne begleitende Choledocholithiasis lediglich regelmäßige Kontrollen alle sechs Monate. Auch Kumar et al. sehen bei komplikationslosen, asymptomatischen und idiopathischen Gallensteinen bei Kindern die konservative Therapie als Methode der Wahl an. Das Risiko dieses reinen Kontrollierens und Abwartens beschreiben Dellacorte et al., 2008 als sehr gering. Bei den 34 von 128 Patienten von ihnen untersuchten Kindern, die ledig-

lich alle drei bis sechs Monate kontrolliert wurden, entwickelten sich in keinem Fall Komplikationen. Außerdem sei keines der asymptomatischen Kinder im Verlauf mit Symptomen des Gallensteinleidens aufgefallen. Auch in den Untersuchungen von Wesdorp im Jahr 2000 kam es nur in einem Fall zu Symptomen unter dem Watch and Wait-Verfahren.

Bei 11 der untersuchten Kinder kam es ohne äußeres Zutun im Verlauf der Erkrankung zu einer spontanen Auflösung der Gallensteine. fünf dieser Patienten waren jünger als ein Jahr. Die spontanen Auflösungsraten in unserem Patientengut korrelieren also auch mit den oben beschriebenen Studienergebnissen. Zudem zeigt sich ebenso wie in der Literatur, dass die spontane Auflösung der Konkreme vor allem bei Säuglingen häufig beobachtet werden kann.

Als weiterer konservativer Therapieversuch gilt die Gabe von Ursodesoxycholsäure, welcher bei 45 Kindern in unserer Studie durchgeführt wurde. Bei einem Drittel kam es zur Heilung, bei einem Drittel kam es nach anfänglicher Besserung zum Rezidiv der Symptomatik unter der Therapie, was zur Folge hatte, dass die Hälfte dieser Gruppe im Verlauf noch cholezystektomiert werden musste. Und beim letzten Drittel konnte unter der Therapie zumindest eine Symptomfreiheit erzielt werden.

Auch in anderen Studien wurde der Einsatz von Ursodesoxycholsäure bei Kindern beschrieben. Die Gründe für den Therapieversuch waren jedoch uneinheitlich. Bei Klimek et al. wurde 2009 das Medikament vor allem bei kleinen Kindern zur Rezidivprophylaxe und zur Linderung der Symptome eingesetzt. Nachweisbar war ein Rückgang der Anzahl der Koliken bei der untersuchten Gruppe. Als weiteren prophylaktischen Einsatz der Ursodesoxycholsäure gilt die Anwendung bei Kindern, die über mehrere Wochen parenteral ernährt werden. Bei diesen Patienten kann dadurch das Risiko der Cholestase und Konkrementbildung gemindert werden [Simic et al., 2014;]

Escobar sieht 2004 hingegen die Verabreichung von Ursofalk nur bei oligosymptomatischen Kindern als sinnvoll an. Als weitere Gruppe nennt er asymptomatische Fälle bei denen gesichert cholesterinreiche Konkreme vorliegen, da sich diese besonders gut auflösen lassen. Auch bei den Kindern, die ein hohes Operationsrisiko aufweisen, kann ein Therapieversuch unternommen werden. Kritisch sieht der Autor die hohe Rezidivrate nach Absetzen der Therapie die er mit 10% pro Jahr beschreibt. In seinem Patientengut kam es bei der Mehrheit zu einem Re-

zidiv des Steinleidens innerhalb von 3-20 Jahren. Diese Zahlen spiegelten sich auch bei uns wieder, wo 15 Kinder ein Rezidiv der Symptomatik unter der Ursofalkeneinnahme erlitten.

Eine große Studie zur Wirkung von Ursodesoxycholsäure veröffentlichten Dellacorte et al. 2008. Sie beobachteten 117 Kinder, die Ursofalk als Therapie bekommen hatten. 65% der Patienten wurden darunter symptomfrei, wobei es nur in acht Fällen zu einer kompletten Auflösung der Gallensteine kam. 34 Kinder mussten im Verlauf cholezystektomiert werden. Als Schlussfolgerung daraus sahen sie, dass das Medikament relativ ineffektiv in der Auflösung von Gallensteinen ist, jedoch eine hohe Effizienz in der Wiederherstellung der Symptommilderung erreicht. Was die Symptommilderung angeht, verringerte die Therapie mit Ursodesoxycholsäure vor allem die abdominellen Schmerzen. Dellacorte und seiner Arbeitsgruppe fiel ebenfalls auf, dass sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlecht, Alter und Gallensteincharakteristik der Kinder, bei denen Ursofalk zum Erfolg führte, im Vergleich zu den Nonrespondern finden ließ.

Auch Gamba et al. haben sich 1997 intensiv mit der Wirkung von Gallensäuren auf die Gallensteine bei Kindern, auseinander gesetzt. Sie beobachteten 15 Kinder mit nicht-röntgendichten Gallensteinen von max. 10 mm Größe für ein Jahr. Zur kompletten Auflösung kam es nur in zwei Fällen, wobei auch sie bei allen symptomatischen Patienten eine absolute Symptommilderung erreichen konnten.

Podda et al. hingegen verglichen in ihrer Studie von 1982 die Wirkung von Ursodesoxycholsäure im Vergleich zu Chenodesoxycholsäure. Als Zielgruppe wählten sie übergewichtige Kinder mit nicht-röntgendichten Steinen aus. In zwei Drittel der Fälle kam es zu einer Auflösung der Konkrementen unter Ursodesoxycholsäure, welche auch gut vertragen wurde. Chenodesoxycholsäure hingegen führte bei den jungen Patienten häufiger zu Diarrhoe und Bauchschmerzen. Die Autoren schlussfolgerten, dass gerade bei adipösen Kindern mit nicht-röntgendichten Gallensteinen der Therapieversuch mit Ursodesoxycholsäure eine Alternative zur Operation darstellt.

Auch die Arbeitsgruppe um Kharitonova beschreibt in 2003 vor allem bei cholesterinhaltigen Steinen einen positiven Effekt der Ursodesoxycholsäure. Genau wie Podda fanden sie im Vergleich zur Therapie mit Chenodesoxycholsäure weniger Nebenwirkungen bei höherer Effektivität. Letztere führt der Autor vor allem auf die inhibitorische Wirkung des Medikamentes auf die Cholesterinsynthese und

die Verminderung der Cholesterinsekretion zurück. Bezüglich der Therapiedauer wird ein Zeitraum von 6 Monaten bis 2 Jahren empfohlen, wobei alle 3 Monate sonografische Kontrollen stattfinden sollten. Sollte innerhalb von 12 Monaten keine Besserung der Symptome bzw. keine Verminderung der Steingröße oder der Menge der Steine erfolgt sein, empfiehlt der Autor den Abbruch der Therapie. Laut einer Studie von Stawarski aus dem Jahr 2006 lassen sich Steine mit einer Größe von <5 mm am besten mit Ursofalk auflösen und bei mehreren Konkrementen gelinge dies besser als bei solitären Steinen.

b. Chirurgische Intervention

Bei Erwachsenen mit symptomatischen Steinleiden ist laut AWMF-Leitlinien die Cholezystektomie die Therapie der Wahl und der Goldstandard unter den Therapieformen [Friedman et al., 1989; Ransohoff et al., 1993; Vennemann et al., 2006]. Auch bei Kindern ist dies laut Holcomb in allen Altersgruppen der Fall. Ein Grund dafür sei die niedrige Morbidität und Mortalität der laparoskopischen Cholezystektomie im Kindesalter. Doch nicht nur bei symptomatischen Gallensteinpatienten sieht er die Operation als indiziert an. Als weitere Gruppe nennt er die Kinder unter 3 Jahren, bei denen mehr als 12 Monate röntgendichte Gallensteine nachweisbar waren, da deren Risiko für Komplikationen besonders hoch ist. Auch die Arbeitsgruppe um Dellacorte beschreibt 2008 die laparoskopische Cholezystektomie als eine sichere und effektive Therapie. Dies liegt auch darin begründet, dass es durch die laparoskopischen Verfahren zu kurzen Krankenhausaufenthalten, weniger Schmerzen, kleineren Narben und meist geringeren Risiken kommt. Dennoch ist aufgrund der kleineren anatomischen Verhältnisse und die dadurch geringere Übersicht die laparoskopische Operation laut Gowda et al., 2009 vor allem bei den kleinen Kindern bevorzugt in kinderchirurgischen Zentren und durch geschulte Operateure durchzuführen.

Für die Dauer der Operation ermittelten Gowda et al., 2009 eine durchschnittliche Eingriffszeit von 74,2 min. Den Krankenhausaufenthalt stuften sie mit einer durchschnittlichen Liegedauer von 4,1 Tagen ein. Dies untermauert nochmals die Kürze der Operation, deren Sicherheit und Effektivität. Auch in einer dänischen Studie aus dem Jahr 2014 von Langballe et al. konnten 91% der Kinder innerhalb von 3 Tagen entlassen werden. Von den 197 cholezystektomierten Kindern wurden 97% laparoskopisch operiert wobei der Gallengang kein einziges Mal verletzt wurde.

Die Cholezystektomie ist zudem die einzige Möglichkeit das Gallensteinleiden dauerhaft zu beheben, wobei sich auch in den Gallenwegen erneut Konkremente bilden können. Dies bestätigt auch Escobar et al. 2004, wobei er betont, dass die Indikation zur Operation kritisch zu stellen und diese nicht immer gegeben ist. In unserer Studie wiesen drei der 27 cholezystektomierten Kinder eine hämolytische Erkrankung auf. Bezüglich der hämolytischen Erkrankungen beschreiben auch Bogue et al. 2010, dass Kinder, die an Sphärozytose oder Sichelzellanämie leiden, eine höhere Komplikationsrate aufweisen, weshalb die Indikation zur Cholezystektomie großzügiger gestellt werden sollte.

Da vor allem bei Sichelzellanämie die Bauchschmerzen im Rahmen der Sichelzellokrise einer Gallenkolik ähneln können, empfehlen Cheng et al. bereits 1986 bei diesen Patienten ein operatives Vorgehen zum einfacheren Management der Grundkrankheit.

Neben den Kindern mit hämolytischen Erkrankungen haben auch die herztransplantierten Kinder ein erhöhtes Risiko cholezystektomiert werden zu müssen. Bei uns war dies bei einem Kind der Fall. Laut einer Studie von Milas et al. von 1996 entwickelten sich bei diesen Patienten in 45 % der Fälle symptomatische Steine. Wenn dies der Fall ist, ist eine Entfernung der Gallenblase indiziert. Der beste Zeitpunkt dafür sei nach der Herztransplantation. Auch Sakopolous und seine Arbeitsgruppe halten die Cholezystektomie für sinnvoll, wenn herztransplantierte Kinder Gallensteine entwickeln, da die Operation sehr gut vertragen wird und damit Komplikationen vorgebeugt werden kann.

Im Falle der Kinder mit Cystischer Fibrose bevorzugen Agrons et al., 1996 gerade bei den asymptomatischen Kindern ein Abwägen zwischen dem Risiko der Operation und der Wahrscheinlichkeit, dass eine Cholezystitis entstehen kann. Bei symptomatischen Kindern sollte auf jeden Fall eine elektive Cholezystektomie durchgeführt werden. Auch bei uns waren zwei der 27 cholezystektomierten Kinder an einer Cystischen Fibrose erkrankt.

Trotz aller genannten Vorteile der Cholezystektomie auch bei Kindern, gibt es jedoch auch Risiken und Komplikationen, die ebenfalls bedacht werden sollen. Grundsätzlich kommen diese selten vor. In einer Studie von Dellacorte et al. aus 2008 kam es bei 64 cholezystektomierten Kindern nur zu zwei komplizierten Fällen, was lediglich 3% entspricht. Demgegenüber berichtet die Studie von Gowda et al. aus 2009 bei einer Gesamtzahl von 18 Cholezystektomien bei Kindern eben-

falls über zwei postoperativen Komplikationen (11%). Auch in einer Studie von Wesdorp et al. aus dem Jahr 2000 wird deutlich, dass die Intervention bei Gallensteinen im Kindesalter nicht nur eine Besserung oder Heilung erwarten lässt. In ihrem Fall entwickelten 46% der Kinder die cholezystektomiert wurden oder therapeutisch eine ERCP bekommen hatten im Verlauf erneute klinische Symptome. Bei unseren Patienten kam es in vier Fällen (15%) und somit deutlich häufiger als in anderen Zentren, zu Komplikationen im Rahmen der Cholezystektomie (siehe Abbildung 10). Hierbei ist zu bedenken, dass die Giessener Universitätsklinik über keine Kinderchirurgie verfügt, was als Ursache für die erhöhte Komplikationsrate maßgeblich sein könnte.

Bei den restlichen 23 Patienten war ein komplikationsloser postoperativer Ablauf mit anschließender Symptombefreiung zu verzeichnen.

5. Schlussfolgerungen

Die Prävalenz des Gallensteinleidens bei Kindern nimmt zu. Dies könnte zum Einen an der verbesserten Diagnostik und der besseren Verfügbarkeit der Sonografie, welche den Goldstandard in der Diagnostik darstellt, liegen. Doch auch andere Ursachen spielen eine Rolle. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich die Dominanz des weiblichen Geschlechts, wie dies bei den Erwachsenen besteht erst ab der Adoleszenz zeigt. Bei den jüngeren Kindern fand sich sowohl bei unseren Patienten als auch in den aktuellen Studien eine leichte Knabenwendigkeit (65%). Insgesamt stellten die Säuglinge die größte Gruppe und bei Ihnen war die spontane Auflösung der Konkreme am Häufigsten.

Außerdem zeigten sich sowohl in unserer Studie als auch in der Literatur mehr symptomatische Patienten (58,3%) als bei den Erwachsenen (25%). Die Ursachen hierfür sind unklar, gerade bei den kleinen Kindern und Säuglingen könnte es sich jedoch um eine überdurchschnittlich häufige Korrelation von unspezifischen Symptomen anderer Ursachen mit symptomlosen Gallensteinen handeln.

Generell fiel auf, dass alle asymptomatischen Fälle bei uns wie auch in der Literatur als Zufallsbefund im Rahmen der Grunderkrankung und zwar nahezu ausschließlich mittels Abdomensonografie entdeckt worden waren. Zu Komplikationen und Begleiter-

krankungen kam es in diesen Fällen nicht. Die Komplikationsrate bei den symptomatischen Patienten ähnelt der der Erwachsenen (22%) und auch bei den Kindern ist die Choledocholithiasis die häufigste Begleiterkrankung. Zur weiterführenden Diagnostik wurde aufgrund der Risiken und der Sedierung die MRCP und ERCP nur in 42% der Fälle durchgeführt.

Laborchemisch ließ sich im Gegensatz zu den Erwachsenen keine Korrelation zwischen der klinischen Cholestase und erhöhten Cholestaseparametern finden und auch die asymptomatischen Kinder wiesen zu 50% erhöhte Laborwerte, vor allem Transaminasen auf, sodass gerade bei Kindern die Laborwerte nur eine ergänzende Maßnahme darstellen. Lediglich die erhöhten Pankreasenzyme zeigten sich als sehr spezifisch zum Nachweis einer Pankreatitis.

Bezüglich der Begleiterkrankungen und der Komplikationen ließ sich jedoch eine Korrelation aus der Anzahl der Steine und zunehmendem Auftreten von Begleiterkrankungen und Komplikationen finden, sodass gerade bei mehreren Konkrementen eine engmaschige Kontrolle der Patienten und ggf. ein schnelles Einleiten einer Therapie wichtig ist.

Wie bei den Erwachsenen stellen auch bei den Kindern eine positive Familienanamnese und Übergewicht bzw. Adipositas wichtige Risikofaktoren für die Steinentstehung dar. Auffallend ist in diesem Zusammenhang, dass die steigende Prävalenz des Gallensteinleidens mit der steigenden Prävalenz der kindlichen Adipositas korreliert.

Auch andere Grunderkrankungen die in der Literatur genannt werden wie hämolytische Erkrankungen und Stoffwechselleiden, Herzfehler, Z.n. Transplantation, Tumorleiden und Trisomie 21 konnten wir als Risikofaktoren in unserem Patientengut bestätigen. Ebenso pro lithogene Medikamente wie die Glukocortikoide, Östrogene, Diuretika, Antibiotika, Chemotherapeutika und Immunsuppressiva.

Bezüglich der Therapie ist gerade bei kleinen und asymptomatischen Kindern das abwartende Procedere mit sonografischen Kontrollen zu empfehlen. Insgesamt wurden sowohl bei uns als auch in der Literatur über 50% der Kinder zunächst konservativ behandelt. Im Gegensatz zum Erwachsenen kommt hier auch die Ursodesoxycholsäure zum Einsatz. Dies geschieht nicht nur aufgrund der Heilungschance, sondern häufig auch zum Erzielen einer Symptomfreiheit und im Falle einer Herz-Operation oder bei total parenteraler Ernährung auch prophylaktisch.

Als endgültige Therapie bei bestehender Symptomatik und/oder Komplikationen ist auch bei Kindern ebenso wie bei Erwachsenen die laparoskopische Cholezystektomie

die Therapie der Wahl [St. Peter et al., 2008], welche allerdings durch geschulte Operateure zur Reduktion von Komplikationen durchgeführt werden sollte. Vor allem bei Sichelzellanämie und Herztransplantierten Kindern ist ein frühelektives Verfahren zu empfehlen.

Zusammenfassung

Gallensteine bei Kindern sind ein immer häufiger anzutreffendes Krankheitsbild. Diese bekannte internistische Erkrankung folgt bei Kindern nicht einer festen Kausalkette wie bei den Erwachsenen. Neben vielen prädisponierenden Faktoren wie Adipositas, positiver Familienanamnese, hämolytischen Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen oder Tumorleiden ist auch bei Kindern die idiopathische Form weit verbreitet. Die Kinder zeigten häufiger symptomatische Gallensteine, wobei sich die Symptome vor allem bei kleineren Kindern nicht in Form von Koliken äußern, sondern unspezifisch sind und dadurch die Diagnostik erschwert ist. Allerdings kann hier auch eine zufällige Korrelation asymptomatischer Gallensteine mit einer anderen Erkrankung vorgelegen haben.

Auch bei der Geschlechterverteilung waren Unterschiede zu den Erwachsenen nachweisbar, da sich hier eine leichte Knabenwendigkeit abzeichnete.

Fast alle Gallensteinbefunde wurden an unserer Klinik mittels Sonographieuntersuchung diagnostiziert, womit diese auch bei den Kindern den Goldstandard der diagnostischen Verfahren darstellt. Lediglich in der weiteren Diagnostik kamen weitere radiologische Verfahren wie die Abdomenübersichtsaufnahme, MRCP oder Funktionssonographie zum Tragen. Was die Komplikationen und Begleitreaktionen bei den Kindern mit Gallensteinen betrifft, konnte herausgefunden werden, dass diese möglicherweise mit der Anzahl der Gallensteine korreliert und es sich dabei vor allem um die Choledocholithiasis handelt. Insgesamt wurde die Mehrzahl der Kinder zunächst konservativ behandelt. Hierbei kam sowohl das abwartende Procedere mit regelmäßigen sonografischen Kontrollen, als auch die Behandlung des Steinleidens mit Ursodesoxycholsäure zum Tragen. Ersteres wurde vor allem bei den asymptomatischen Kindern durchgeführt und diese entwickelten so gut wie nie Komplikationen. Zudem konnte sowohl in unserer Studie als auch in der Literatur gerade bei den Säuglingen eine spontane Auflösung der Steine beobachtet werden. Im Vergleich zu den Erwachsenen ist die Behandlung mit Ursodesoxycholsäure bei den kleinen Patienten wesentlich vielversprechender und kann neben einer Heilung vor allem auch zur Symptombefreiheit beitragen. Beim operativen Ansatz stellt die laparoskopische Cholezystektomie auch bei den Kindern das Verfahren der Wahl dar, sollten aber durch geschulte Operateure durchgeführt werden, da sonst das Risiko für Komplikationen steigt.

Summary

Gallstones in children is an increasingly common diagnosis. While this disease has a well known causal spectrum in adults, aetiological factors in children range from overweight, family history, metabolic disturbances, haemolitical diseases and cancer to lot of idiopathic causes.

Gallstones in children are more often symptomatic than asymptomatic. While in adults colicky pain is most common, children show a variety of different nonspecific symptoms like abdominal pain, nausea and jaundice. Especially in newborns and toddlers we noticed nonspecific symptoms like weakness, crying and unusual nursing habits. Finding the right diagnosis can be challenging in this group.

In adults there is a predisposition of the female sex, while in children there was an almost equal distribution and even a slight majority on the boys' side.

Almost every case of pediatric gallstones was diagnosed through ultrasound, which makes this examination the gold standard in primary diagnosis.

Only for further diagnostic issues other radiological techniques like abdominal x-ray, functional ultrasound and MRI were being used.

Our study showed a correlation between the number of gallstones and the frequency of complicated gallstones. The most common accessory finding in children with gallstones was choledocholithiasis which was diagnosed through ultrasound and /or MRI. In seven cases an ERCP was necessary to salvage the concrement.

Collectively the majority of the children were initially treated conservatively either with regular ultrasound controls or ursodesoxycholic acid.

The principal of watch and wait was mostly used in children with asymptomatic gallstones and almost never caused any complicated cases during follow up. Moreover in newborns and premature neonates a high rate of spontaneous decomposition of gallstones was recognized. Unlike adults, children who received ursodesoxycholic acids in 33 percent showed a dissolution of their concrements, another third turned asymptomatic during treatment while only one third had consistent pain or suffered from a recurrence. Whenever surgery was necessary the laparoscopic approach was highly preferred because it is less invasive, causes less pain and fewer days in hospital.

Literaturverzeichnis/Quellen:

1. Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, et al., Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointest. Endosc* 1996; 44:450-455
2. Abraham S., Rivero HG., Erlikh IV., Griffith LF., Kondamudi VK.; Surgical and nonsurgical management of gallstones; *Am Fam Physician*.2014 May 15;89(10):795-802
3. Agrons G.A., Corse W.R., Markowitz R.I., Suarez E.S., Perry D.R.; Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: radiologic-pathologic correlation.; *Radiographics*. 1996 Jul;16(4):871-93.
4. al-Kassab AS, Malatani TM; The pattern of serum biochemical abnormalities in patients with gallstones; *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1992 Jan;30(1):21-5
5. Andoh A., Hodohara K., Inoue T., et al. ; ALL complicated by obstructive jaundice due to choledocholithiasis after unrelated bone marrow transplantation ; *Rinsho Ketsueki* 2000 Jul ;41(7):612-4
6. Angelico M., Gandin C., Canuzzi P., et al., Gallstones in cystic fibrosis a critical reappraisal, *Hepatology* 1991; 14:768-775
7. Angelin B., Effect of thiazide treatment on biliary lipid composition in healthy volunteers; *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:95-96
8. Araz N., Okan V., Demirci M., Araz M.; Pseudolithiasis due to ceftriaxone treatment for meningitis in children: report of 8 cases.; *Tohoku J Exp Med*. 2007 Mar;211(3):285-90.
9. Ahur H., Siegal B., Oland Y., Adam YG.; Calcified gallbladder (porcelain gallbladder), *Arch Surg* 1978; 113:594-596
10. Ai T., Azemoto R., Saisho H.; Prevention of gallstones by ursodeoxycholic acid after cardiac surgery; *J Gastroenterol* 2003;38(11):1071-6
11. Ates F., Erkurt M.A., Karıncaoglu M., Aladag M., Aydogdu I.; Prevalence of gallstones in patients with chronic myelocytic leukemia.; *Med Princ Pract*. 2009;18(3):175-9. Epub 2009 Apr 6.
12. Attili AF, De Santis A, Attili F, Roda E, Festi D, Carulli N.; Prevalence of gallstone disease in first-degree relatives of patients with cholelithiasis; *World J Gastroenterol*. 2005;11:6508–6511.
13. Azemoto R., Tsuchiya Y., Murayama H., Nakagawa Y., Saisho H., Ohto M.; Does gallstone formation after open cardiac surgery result only from latent hemolysis by replaced valves?; *Am J Gastroenterol* 1996 Oct;91(10):2185-9
14. Bailey P.V., Connors R.H., Tracy T.F. Jr, Sotelo-Avila C., Lewis J.E., Weber T.R.; Changing spectrum of cholelithiasis and cholecystitis in infants and children; *Am J Surg*. 1989 Dec;158(6):585-8.
15. Banks PA., Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis; *Gastrointest Endosc*. 2002; 56:S226-S230
16. Benkoe T., Rebhandl W., Horcher E.; Therapie des Gallensteinleidens bei Kindern und Jugendlichen
17. Bergman S, Sourial N, Vedel I, Hanna WC, Fraser SA, Newman D, Bilek AJ, Galatas C, Marek JE, Monette J; Gallstone disease in the elderly: are older patients managed differently?; *Surg Endosc*. 2011;25:55–61.
18. Bickford CL., Spencer AP.; Biliary sludge and hyperbilirubinemia associated with ceftriaxone in an adult: case report and review of the literature; *Pharmacotherapy*2005;25:1389-1395

19. Boëchat M.C., Silva K.S., Llerena J.C. Jr, Boëchat P.R.; Cholelithiasis and biliary sludge in Downs syndrome patients; *Sao Paulo Med J.* 2007 Nov 1;125(6):329-32.
20. Bogue C.O., Murphy A.J., Gerstle J.T., Moineddin R., Daneman A.; Risk factors, complications, and outcomes of gallstones in children: a single-center review.; *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Mar;50(3):303-8.
21. Bouchier A.; Imaging procedures to diagnose gall bladder disease; *Br Med J* 1984 Jun 2;288(6431):1632-1633
22. Calabrese C., Pearlman DM.; Gallbladder disease below the age of 21 years; *Surgery* 1971; 70(3):413-415
23. Carey MC; Pathogenesis of gallstones; *Recenti Prog Med.* 1992 Jul-Aug;83(7-8):379-91.
24. Cheng E.R., Okoye M.I.; Cholecystitis and cholelithiasis in children and adolescents.; *J Natl Med Assoc.* 1986 Nov;78(11):1073-8.
25. Cofini M., Favoriti P., Pietrantonio S., Quadrozzi F.; Management of pediatric cholelithiasis: our experience; *Minerva Pediatr.* 2014 Aug;66(4):267-273
26. Cozcolluela Cabrejas M.R., Sanz Salanova L.A., Martínez-Berganza Asensio M.T., Gómez Herrero H., Mellado Santos J.M., Miranda Orella L., Forradellas Morales A.; Childhood cholelithiasis in a district hospital; *An Pediatr (Barc).* 2007 Jun;66(6):611-4.
27. Creutzfeld W., Lembcke B, Fölsch UR., et al., Effect of Somatostatin analogue (SMS 201-995, Sandostatin) on pancreatic secretion in humans; *Am J Med* 1987;82(5B):49-54
28. Cunha A.J., Barros C.R.; Asymptomatic cholelithiasis in an extreme premature child; *J Pediatr (Rio J).* 2000 Mar-Apr;76(2):157-61.
29. de Bari O., Wang TY., Liu M., Paik CN., Portincasa P., Wang DQ.; Cholesterol cholelithiasis in pregnant women: pathogenesis, prevention and treatment; *Ann Hepatol.* 2014 Nov-Dec;13(6):728-45
30. Della Corte C., Falchetti D., Nebbia G., Calacoci M., Pastore M., Francavilla R., Marcellini M., Vajro P. and Iorio R.; Management of cholelithiasis in Italian children: A national multicenter study; *World J Gastroenterol.* 2008 March 7; 14(9): 1383–1388.
31. Doggrell SA.; New targets in and potential treatments for cholesterol gallstone disease; *Curr Opin Investig Drugs.* 2006;7:344–348.
32. Dooki MR., Norouzi A.; Cholelithiasis in childhood: a cohort study in north of iran; *Iran J Pediatr.* 2013 Oct;23(5):588-92
33. Dowling RH; Review: pathogenesis of gallstones; *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 May;14 Suppl 2:39-47.
34. Escobar Castro H., García Novo MD., Olivares P.; Biliary lithiasis in childhood: therapeutic approaches; *An Pediatr (Barc).* 2004 Feb;60(2):170-4. [10]
35. Fornari F, Civardi G, Buscarini E, Cavanna L, Imberti D, Rossi S, Sbolli G, Di Stasi M, Buscarini L.; Cirrhosis of the liver. A risk factor for development of cholelithiasis in males; *Dig Dis Sci.* 1990;35:1403–1408.
36. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B., Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization; *J Clin Epidemiol* 1989;42:127-136
37. Friesen CA., Roberts CC., Cholelithiasis. Clinical characteristics in children. Case analysis and literature review; *Clin Pediatr* 1989;28:294-298

38. Gadner Helmut, Gaedicke Gerhard, Niemeyer Charlotte; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; Springer 2005
39. Gamba P.G., Zancan L., Midrio P., Muraca M., Vilei M.T., Talenti E., Guglielmi M.; Is there a place for medical treatment in children with gallstones?; J Pediatr Surg. 1997 Mar;32(3):476-8.
40. Ganschow, Rainer; *Cholelithiasis* in *pediatric* organ transplantation: detection and management. ; Pediatric Transplantation 2002, Band 6, Heft 2, Seite(n) 91–96.
41. Glenn F.; 25-years experience in the surgical treatment of 5037 patients with non malignant biliary tract disease; Surg Gynecol Obstet 1959; 109:591-606
42. Gökce S., Yildirim M., Erdogan D.; A retrospective review of children with gallstone: single-center experience from Central Anatolia; Turk J Gastroenterol. 2014 Feb;25(1):46-53
43. Gowda D.J., Agarwal P., Bagdi R., Subramanian B., Kumar M., Ramasundaram M., Paramasamy B., Khanday Z.S.; Laparoscopic cholecystectomy for cholelithiasis in children; J Indian Assoc Pediatr Surg. 2009 Oct;14(4):204-6.
44. Grigorieva IN; Major risk factors of cholelithiasis; Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii i Koloproktologii. 2007;6:17–19.
45. Gumiero AP., Bellomo-Brandao MA, Costa-Pinto EA.; et al., Gallstones in children with sickle cell disease followed up at a Brazilian hematology center; Arg Gastroenterol. 2008 Oct-Dez; 45(4):313-8
46. Haddad S., Hage G., Sukkarieh A., et al.; Spontaneous resolution of cholelithiasis in an infant; J Med Liban. 1996;44(4):230-2
47. Haller J.O.; Sonography of the biliary tract in infants and children; AJR Am J Roentgenol. 1991 Nov;157(5):1051-8.
48. Herzog D., Bouchard G.; High rate of complicated idiopathic gallstone disease in pediatric patients of a North American tertiary care center; World J Gastroenterol. 2008 Mar 14;14(10):1544-8.
49. Holcomb G.W. Jr, Holcomb G.W. 3rd.; Cholelithiasis in infants, children, and adolescents; Pediatr Rev. 1990 Mar;11(9):268-74.
50. Holcomb G.W. Jr, O'Neill J.A. Jr, Holcomb G.W. 3rd.; Cholecystitis, cholelithiasis and common duct stenosis in children and adolescents; Ann Surg. 1980 May;191(5):626-35.
51. Hou L., Shu XO., Gao YT., et al; Anthropometric measurements, physical activity, and the risk of symptomatic gallstone disease in Chinese women; Ann Epidemiol. 2009; 19(5):344-350
52. Hung SC., Liao KF, Lai SW., Li CI., Chen WC; Risk factors associated with symptomatic cholelithiasis in Taiwan: a population based study; BMC Gastroenterol. 2011;11:111
53. Janssen J., Johannis W., Weickert U., Rahmatian M., Greiner L.; Long-term results after successful extracorporeal gallstone lithotripsy: outcome of the first 120 stone free patients; Scand J Gastroenterol 2001;36:314-317
54. Kaechele V., Wabitsch M, Thiere D., et al., Prevalence of gallbladder stone disease in obese children and adolescents: influence of the degree of obesity, sex, pubertal development; J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;42:66-70
55. Katsika D., Grjibovski A, Einarsson C., et al., Genetic and environmental influenced on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs, Hepatology 2005; 41:1138-1143
56. Khan MK, Jalil MA, Khan MS; Oral contraceptives in gall stone diseases; Mymensingh Med J. 2007;16:S40–S45.

57. Kharitonova LA; Cholelithiasis in children: issues of choice of therapeutic tactics; *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2003;11:787–790.
58. Khavari M., Hamidi A., Haghpanah S. et al.; Frequency of cholelithiasis in patients with Beta-thalassemia intermedia with and without hydroxyurea; *Iran Red Crescent Med J*. 2014 Jul;16(7):e18712
59. Klass DM, Lauer N, Hay B, Kratzer W, Fuchs M.; Arg64 variant of the beta3-adrenergic receptor is associated with gallstone formation; *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2482–2487.
60. Klimek P., Kessler U., Schibli S., Berger S., Zachariou Z.; Gallensteine bei Kindern; *Schweiz Med Forum* 2009;9(12):246–250
61. Koebnick C., Smith N., Black M.H., Porter A.H., Richie B.A., Hudson S., Gililland D., Jacobsen S.J., Longstreth G.F.; Pediatric Obesity And Gallstone Disease: Results From A Cross-Sectional Study of Over 510,000 Youth; *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Feb 6.
62. Komura J., Yano H., Tanaka Y., Tsuru T.; Increased incidence of cholestasis during total parenteral nutrition in children--factors affecting stone formation; *Kurume Med J*. 1993;40(1):7-11.
63. Kratzer W, Walcher T, Arnold F, et al.; Gallstone prevalence and risk factors for gallstone disease in an urban population of children and adolescents; *Z Gastroenterol* 2010; 48:683-687.
64. Kumar R., Nouyen K., Shun A.; Gallstones and Common Bile Duct Calculi in Infancy and Childhood; *Aust N Z J Surg* 70:188-191, 2000
65. Lambou-Gianoukos S., Heller SJ.; Lithogenesis and bile metabolism; *Surg Clin North Am* 2008;88:1175-1194
66. Lammert F., Sauerbruch T.; Mechanisms of disease:the genetic epidemiology of gallbladder stones; *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 71:97-105
67. Langballe KO., Bardram L.; Cholecystectomy in Danish Children-a nationwide study; *J Pediatr Surg* 2014 Apr;49(4):626-30
68. Leitzmann MF., Tsai CJ., Stampfer MJ., Willett WC, Giovannucci E., ; Thiazide diuretics and the risk of gallbladder disease requiring surgery in women; *Arch Intern Med* 2005;165:567-573
69. Leff DR, Kaura T, Agarwal T, Davies SC, Howard J, Chang AC; A nontransfusional perioperative management regimen for patients with sickle cell disease undergoing laparoscopic cholecystectomy; *Surg Endosc*. 2007;21:1117–1121.
70. Lobe TE.; Cholelithiasis and cholecystitis in children; *Semin Pediatr Surg*. 2000;9(4):170-176
71. Lopez AJ., O’Keefe P., Morrissey M., Pickleman J.; Ceftriaxone-induced cholelithiasis; *Ann Intern Med* 1991;115:712-714
72. Lorber MI., Van Buren CT., Flechner SM., et al.; Hepatobiliary and pancreatic complications of cyclosporine therapy in 466 renal transplant patients; *Transplantation* 1987;43:35-40
73. May GR., Sutherland LR, Shaffer EA; Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution:a meta analysis of randomized trials; *Aliment.Pharmacol. Ther*. 1993;7:139-148
74. McSherry CK., Ferstenberg H., Calhoun WF., et al., The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients; *Ann Surg* 1985; 202:59-63
75. Milas M., Ricketts RR., Amerson JR., Kanter K.; Management of biliary tract stones in heart transplant patients; *Ann Surg*. 1996 Jun;223(6):747-53; discussion 753-6.

76. Miltenburg DM., Schaffer R., 3rd, Breslin T., et al.; Changing indications for pediatric cholecystectomy; *Pediatrics* 2000;105(6):1250-3
77. Mössner J., Keim V.; Therapie mit Pankreasenzymen; *Dtsch. Ärzteblatt Int* 2011; 108(34-35):578-82
78. Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L., et al., Gallstones: genetics versus environment, *Ann Surgery* 2002; 235:842-849
79. Nilsson S.; Gallbladder disease and sex hormones. A statistical study.; *Acta Chir Scand.* 1966 Sep;132(3):275-9.
80. Novacek G.; Gender and gallstone disease; *Wien Med Wochenschr.* 2006 Oct;156(19-20):527-33.
81. Origa R, Galanello R, Perseu L, Tavazzi D, Domenica Cappellini M, Terenzani L, Forni GL, Quarta G, Boetti T, Piga A.; Cholelithiasis in thalassemia major; *Eur J Haematol.* 2009;82:22–25.
82. Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V et al., Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonographic survey and relationship to body mass index; *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1378-1382
83. Pauletzki J, Sailer C., Klüppelberg U., et al.; Gallbladder emptying determines early gallstone clearance after shockwave-lithotripsy; *Gastroenterology* 1994; 107:1496-1502
84. Paumgartner G.; Strategies in the treatment of gallstone disease. Working team report. *Gastroenterology International* 1993;6:65-75
85. Petroni ML., Jazrawi RP., Pazzi P., et al.; Ursodeoxycholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: a randomized multicentre Trial; The British-Italian Gallstone Study group; *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:123-128
86. Podda M., Zuin M., Dioguardi M.L., Festorazzi S.; Successful treatment of gallstones with bile acids in obese adolescents.; *Arch Dis Child.* 1982 Dec;57(12):956-8.
87. Poddar, Ujjal; Gallstone disease in *children*; *Indian Pediatrics*, 2010 Band 47, Heft 11, Seite(n) 945–953
88. Punia R.P.S., Garg S., Bisht B., Dalal U., Mohan H.; Clinico-pathological spectrum of gallbladder disease in *children*.; *Acta paediatrica* 2010 Band 99, Heft 10, Seite(n) 1561–1564
89. Qin J, Han TQ, Fei J, Jiang ZY, Zhang Y, Yang SY, Jiang ZH, Cai XX, Huang W, Zhang SD.; Risk factors of familial gallstone disease: study of 135 pedigrees; *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2005;85:1966–1969.
90. Racine A., Bijon A., Fournier A., et al. ; Menopausal hormone Therapy and risk of cholecystectomy : a prospective study based on the French E3N cohort; *CMAJ.*2013; 185(7):555-561
91. Randall LH., ShaddyRE., Sturtevant JE., et al. ; Cholelithiasis in infants receiving furosemide : a prospective study of the incidence and one-year follow-up ; *J Perinatol.* 1992 Jun;12(2):107-11
92. Ransohoff DF., Gracie WA., Treatment of gallstones; *Ann Int Med* 1993;119:606-619
93. Reinhardt D.; Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter; 2007
94. Reshetnyak VI; Concept of pathogenesis and treatment of cholelithiasis; *World J Hepatol.* 2012 Feb 27;4(2):18-34. doi: 10.4254/wjh.v4.i2.18.
95. Roti E., Minelli R., Gardini E., et al., Chronic treatment with a long-acting somatostatin analogue in a patient with intestinal carcinoid tumor: occurrence of cholelithiasis; *Endocrinol Invest* 1990;13:69-72

96. Ruibal Francisco J., Aleo Luján E., Alvarez Mingote A., Piñero Martínez E., Gómez Casares R.; Childhood cholelithiasis. Analysis of 24 patients diagnosed in our department and review of 123 cases published in Spain *An Esp Pediatr.* 2001 Feb;54(2):120-5.
97. Sakopoulos AG., Gundry S., Razzouk AJ., Andrews HG., Bailey LL.; Cholelithiasis in infant and pediatric heart transplant patients; *Pediatr Transplant.* 2002 Jun;6(3):231-4.
98. Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is Cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2007;52:1313-1325
99. Sandoval C., Katz B., Stringel G., Jayabose S., Lebovics E.; Cholelithiasis and choledocholithiasis after sequential cytarabine and asparaginase; *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Aug;25(8):637-9.
100. Schiemann U, Ferhat A, Götzberger M, Kaiser C, Stief J, Landgraf R, Dieterle C.; Prevalence of cholecystolithiasis and its management among kidney/pancreas-transplanted type 1 (insulin-dependent) diabetic patients; *Eur J Med Res.* 2008;13:127–130.
101. Shafer AD., Ashley JV., Goodwin CD, Nangas VN Jr., Elliott D.; A new look at the multifactorial etiology of gallbladder disease in children; *AM Surg* 1983;49(6):314-319
102. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med* 1994;154:2573-2581
103. Simic D., Milojevic I et al.; Preventive effect of ursodeoxycholic acid on parenteral nutrition-associated liver disease in infants; *Srp Arh Celok Lek.* 2014 Mar-Apr;142(3-4):184-8
104. Simonsen MH., Erichsen R., Froslev T., et al.; Postmenopausal estrogen therapy and risk of gallstone disease: a population-based case-control study.; *Drug Saf.* 2013 Dec;36(12):1189-97
105. Soysal A, Eraşov K, Akpınar I, Bakır M.; Biliary precipitation during ceftriaxone therapy: frequency and risk factors; *Turk J Pediatr.* 2007;49:404–407.
106. Stawarski A, Iwańczak B, Iwańczak F.; Predisposing factors and results of pharmacological treatment using ursodeoxycholic acid of gallbladder stones in children; *Pol Merkur Lekarski.* 2006;20:199–202.
107. Stern R.C., Rothstein F.C., Doershuk F.C.; Treatment and prognosis of symptomatic gallbladder disease in patients with cystic fibrosis; *J Pediatric Nutrition* 1986; 5:35-40
108. Stone B., Warty V., Dindzans V, et al.; The mechanism of cyclosporine-induced cholestasis in the rat; *Transplant Proc* 1988;20:841-844
109. St Peter SD., Keckler SJ., Nair A., et al.; Laparoscopic cholecystectomy in the pediatric population ; *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008 ;18:127-130
110. Tamary H., Aviner S, Freud E., Miskin H., Krasnov T., Schwarz M., Yaniv I.; High incidence of early cholelithiasis detected by ultrasonography in children and young adults with hereditary spherocytosis; *J Pediatr Hematol Oncol* 2003 Dec; 25(12):952-4
111. Tannuri AC., Leal AJ., Velhote MC, et al., Management of gallstone disease in children: a new protocol based on the experience of a single center; *J Pediatr Surg.* 2012 Nov; 47(11):2033-8

112. Tierney S, Pitt HA, Lillemoe KD; Physiology and pathophysiology of gallbladder motility; *Surg Clin North Am.* 1993 Dec;73(6):1267-90.
113. Trendle MC., Moertel CG., Kvols LK.; Incidence and morbidity of cholelithiasis in patients receiving chronic octreotide for metastatic carcinoid and malignant islet cell tumors; *Cancer* 1997;79:830-834
114. Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG. Does this patient have acute cholecystitis? *JAMA* 2003;289:80-86
115. Venneman NG, Besselink MG, Keulemans YC, et al. ; Ursodesoxycholic acid exerts no beneficial effect in patients with symptomatic gallstones awaiting cholecystectomy; *Hepatology* 2006 ; 43 :1276-1283
116. Völzke H, Baumeister SE, Alte D, Hoffmann W, Schwahn C, Simon P, John U, Lerch MM; Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence; *Digestion.* 2005;71:97–105.
117. Wabitsch M., James W P T; *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen Grundlagen und Klinik*; 2004
118. Walters JR., Hood KA., Gleeson D., et al.; Combination therapy with oral ursodeoxycholic acids: pretreatment computed tomography of the gallbladder improves gall stone dissolution efficacy; *Gut* 1992;33:375-380
119. Weisberg HF; Pathogenesis of gallstones; *Ann Clin Lab Sci.* 1984 Jul-Aug;14(4):243-51.
120. Wesdorp I., Bosman D., de Graaff A., Aronson D., van der Blij F., Taminiau J.; Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children; *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Oct;31(4):411-7.
121. Wong AC, KoCW; Carbohydrate intake as a risk factor for biliary sludge and stones during pregnancy; *J Clin Gastroenterol.* 2013 Sep;47(8):700-5
122. Yadav D., Lowenfels AB., Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis:a systematic review; *Pancreas* 2006;33:323-330
123. Zare M., Kargar S., Akhondi M., Mirshamsi M.; Role of liver function enzymes in diagnosis of choledocholithiasis in biliary colic patients; *Acta Medica Iranica* 2011.49 (10):663-666
124. Zhang Y, Liu D, Ma Q, Dang C, Wei W, Chen W.; Factors influencing the prevalence of gallstones in liver cirrhosis; *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:1455–1458.

Abkürzungsverzeichnis

A.cystica Arteria cystica

A.hepatica dextra Arteria hepatica dextra

ALL Akute lymphatische Leukämie

AP Alkalische Phosphatase

AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften *e.V.*

B-mode brightness modulation

BSG Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

bzw. beziehungsweise

CF Cystische Fibrose

CML Chronisch myeloische Leukämie

CRP C-reaktives Protein

CT Computertomografie

d Tag

D.cysticus Ductus cysticus

d.h. das heißt

ERC Endoskopisch retrograde Cholangiografie

ERCP Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie

ggf. gegebenenfalls

Hb Hämoglobin

HbS Sichelzell-Hämoglobin

H₂O Wasser

HTX Herztransplantation

IL-1 Interleukin 1

IL-2 Interleukin 2

kg Kilogramm

lap. laparoskopisch

LDH Lactatdehydrogenase

LDL Low Density Lipoprotein

M.Crohn Morbus Crohn

mg Milligramm

min. Minuten

mm Millimeter

M.Meulengracht Morbus Meulengracht

MRCP Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie

MRT Magnetresonanztomografie

NaCl Natriumchlorid

N.phrenicus Nervus phrenicus

N.vagus Nervus vagus

SSW Schwangerschaftswoche

TORCH Toxoplasmose (T), other (O, andere Erkrankungen wie Syphilis oder Listeriose), Röteln (R), Cytomegalie (C), Herpes simplex (H)

TPN Total parenterale Ernährung

Tx Transplantation

u.a. unter anderem

UDP un-degradable protein

v.a. vor allem

Vv.cysticae Venae cyticae

V.portae Vena portae

yGT y-Glutamyltransferase

Z.n. Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der 144 in die Auswertung einbezogenen Patienten mit nachgewiesenen Gallensteinen	10
Abbildung 2: Radiologische Primärdiagnostik bei den 144 Patienten mit Cholezystolithiasis.....	13
Abbildung 3: Typisches Sonografiebild mehrerer Gallenblasensteine mit ausgeprägtem Schallschatten	14
Abbildung 4: MRCP-Aufnahme, die bei einem der Kinder durchgeführt wurde.....	15
Abbildung 5: Durchleuchtungsaufnahme während einer ERCP mit Nachweis eines aufgestauten Gallengangsystems.....	16
Abbildung 6: Funktionssonografie; links Nüchternaufnahme, rechts teilentleerte Gallenblase nach Reizmahlzeit.....	17
Abbildung 7: Durchgeführte weiterführende Diagnostik bei den 59 Kindern.....	17
Abbildung 8: Komplikationen und Begleiterkrankungen bei den 144 Patienten mit Cholelithiasis.....	21
Abbildung 9: Flussdiagramm zur Veranschaulichung des konservativen Vorgehens...	24
Abbildung 10: Flussdiagramm der chirurgischen Therapie.....	25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeit der klinisch beobachteten Symptome bei den 84 symptomatischen Patienten (Mehrfachnennung möglich).....	11
Tabelle 2: Pathologisch erhöhte Laborparameter bei den 84 symptomatischen Patienten (Mehrfachnennung möglich).....	12
Tabelle 3: Pathologisch erhöhte Laborparameter bei den 60 asymptomatischen Patienten. Mehrfachnennungen waren nicht vorhanden.....	12
Tabelle 4: Prädisponierende Erkrankungen, die möglicherweise zu dem Gallensteinleiden bei den 144 ausgewerteten Patienten geführt hatten.....	19
Tabelle 5: Häufigkeit der mit Cholelithiasis prädisponierenden Medikamenten behandelten Patienten.....	20
Tabelle 6: Häufigkeit der aufgetretenen Komplikationen in Abhängigkeit von der Anzahl der nachgewiesenen Konkreme (n=144).....	22

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt.

Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde.

Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Danksagungen

Ausgesprochener Dank gebührt zunächst meinem Doktorvater Prof. G. Alzen für seine Geduld und Zeit, sowie die Bereitschaft mich über die räumliche Distanz zu unterstützen und gemeinsame Telefonate und Treffen immer wieder möglich zu machen.

Besonderer Dank gilt meinem Ehemann Joel für die unermüdliche Unterstützung und Ermutigung, das Korrekturlesen, Aushalten von Rückschlägen und Durststrecken und die Hingabe mir immer wieder den Rücken frei zu halten.

Ebenso meiner Freundin Anni für zahlreiche Telefonate und den Ansporn mich immer wieder neu zu motivieren.

Danke sagen möchte ich außerdem meiner Großmutter Erika, welche durch stetiges Nachfragen über den Verlauf der Arbeit mein Engagement voran trieb, die immer an mich geglaubt hat und die durch ihre Ungeduld das Resultat endlich lesen zu wollen meine Motivation ein ums andere mal beflügelt hat.

Außerdem meiner ganzen Familie und zahlreichen Freunden für euer Zuhören, Nachfragen, Mut zusprechen, Interesse und den Glauben den ihr an mich hattet. Danke



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6497-6



9 1783835 1964976

Photo back cover: © Bulent Esdogan @ iStockPhoto.com
Photo front cover: © rob_lan @ iStockPhoto.com